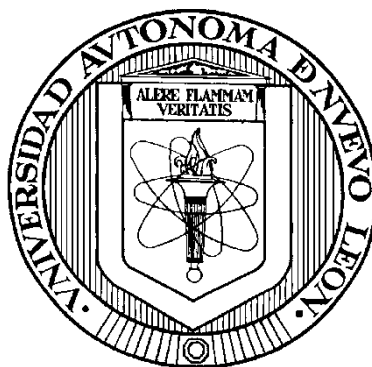


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD, BIOGÉNESIS Y TRANSFORMACIONES NO
NATURALES DE CITLALITRIONA Y RIOLOZATRIONA.**

Por

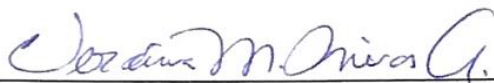
M. C. JUAN FRANCISCO TAMEZ FERNÁNDEZ

**Como requisito parcial para obtener el Grado de
DOCTOR EN CIENCIAS con ORIENTACIÓN en
QUÍMICA BIOMÉDICA.**

AGOSTO 2021

ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD, BIOGÉNESIS Y TRANSFORMACIONES NO
NATURALES DE CITLALITRIONA Y RIOLOZATRIONA.

Aprobación de la Tesis:



Dra. C. Verónica Mayela Rivas Galindo

Directora de Tesis



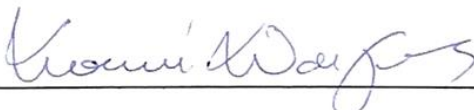
Dra. Q. Tannya Rocío Ibarra Rivera

Co-Director de Tesis



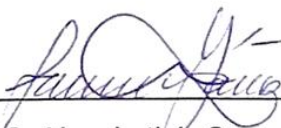
Dr. Q. Gabriel Eduardo Cuevas González-Bravo

Miembro de la comisión



Dra. C. Noemí H. Waksman de Torres

Miembro de la comisión



Dra. Q. Alma Leticia Saucedo Yáñez

Miembro de la comisión



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD, BIOGÉNESIS Y TRANSFORMACIONES NO
NATURALES DE CITLALITRIONA Y RIOLOZATRIONA.

Presentado por:

M. C. JUAN FRANCISCO TAMEZ FERNÁNDEZ

Este trabajo se realizó en el Departamento de Química Analítica de la Facultad de Medicina, U. A. N. L. y el Instituto de Química de la U. N. A. M., bajo la dirección de la Dra. Verónica Mayela Rivas Galindo, la codirección de la Dra. Tannya R. Ibarra Rivera y como miembros de la comisión el Dr. Q. Gabriel Eduardo Cuevas González-Bravo, la Dra. C. Noemí H. Waksman de Torres y la Dra. Q. Alma Leticia Saucedo Yáñez.



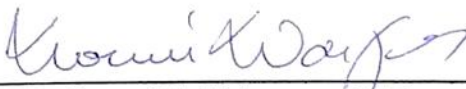
Dra. C. Verónica Mayela Rivas Galindo
Directora de Tesis



Dra. Q. Tannya Rocío Ibarra Rivera
Co-Director de Tesis



Dr. Q. Gabriel Eduardo Cuevas González-Bravo
Miembro de la comisión



Dra. C. Noemí H. Waksman de Torres
Miembro de la comisión



Dra. Q. Alma Leticia Saucedo Yáñez
Miembro de la comisión

DEDICATORIA

“A mis padres, a mis hermanos, a mi bella sobrina Leah y mi sobrin@ que viene en camino”

“A mi tía Delia Tamez (†) por siempre estar para mí y ser una persona muy importante en mi vida”

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer primeramente a **Dios** por prestarme vida y fuerza para llegar hasta aquí y cumplir una meta más en mi vida, gracias por bendecirme tanto y por darme una vida tan hermosa.

A **mis padres** quienes me dieron la vida, me han dado todo lo mejor y me han llenado de amor, gracias por impulsarme a seguir mis sueños y cumplir mis metas, gracias por apoyar cada decisión que tomo sin siquiera dudarlo, jamás me cansaré de agradecerles por todo, espero algún día poder regresarles, aunque sea un poco de todo lo que me han dado, ustedes son mi motor y siempre lo serán, todo es por y para ustedes, los amo con mi alma. Estoy muy orgulloso de ser su hijo y de lo magníficos padres que son. A mi hermana **Lily**, por apoyarme siempre en mis decisiones, por siempre estar al pendiente y cuidar de mí, gracias por ser como eres, por ser esa amiga y cómplice que me acompaña en cada paso que doy en mi vida, sabes que siempre estaré para ti sin importar nada, te amo. Gracias a ti y a **Luis** por siempre ayudarme y darme el privilegio de ser tío de una hermosa princesa y de un próximo integrante, a quien esperamos con mucho amor, los amo a los cuatro. A mi pequeño hermano, **Armando**, gracias por permitirme ser tu hermano mayor, tu amigo, por siempre estar ahí para mí, por tu apoyo incondicional en todo momento, por aguantarme siempre y sobre todo en mis momentos de estrés, gracias por quererme tanto, te amo hermano. **Lily** y **Armando**, hermanos míos, estoy super orgulloso de ustedes y de lo que se han convertido, Dios me los bendiga siempre y les permita cumplir cada sueño/meta que se propongan.

A **toda mi familia**, por amarme, apoyarme en cada paso que doy, por siempre estar presentes en cada momento importante, agradezco siempre el tenerlos en mi vida, gracias por siempre hacerme sentir especial y querido, los amo con todo el corazón ti@s, prim@s y sobrin@s.

A mi tía **Delia Tamez** quien recientemente dejó este mundo para pasar a uno mejor a lado de Dios, gracias por siempre cuidar de mí desde pequeño, por siempre apoyarme y siempre estar al pendiente de cada locura que se me ocurría hacer, gracias por las risas, las tardes de café, gracias por tu compañía, por cada anécdota, cada memoria, sin duda dejas un vacío y un dolor muy grande, te vamos a extrañar demasiado, eres y siempre serás una persona muy importante en mi vida, te amo. Hasta pronto.

A **mis abuelos**, quienes ya no están con nosotros físicamente, pero sí en nuestros corazones, gracias por enseñarme a ser una persona trabajadora, responsable, pero sobre todo humilde, los amo y les agradezco todos esos bellos momentos que pasamos juntos.

A **mis amigos** gracias por llenar mi vida de felicidad con su presencia, por apoyarme en cada travesura, por hacer de este viaje más ligero y menos estresante, son una parte muy importante en mi vida, y más que mis amigos los considero mis hermanos, los quiero.

- A mi amiga **Perlis** por siempre estar y apoyarme en las buenas y en las no tan buenas, que te puedo decir que no te haya dicho antes, te quiero muchísimo y sabes que eres una persona muy importante y especial para mí, gracias por todo.

- A mi **Risk Team (Mitzi, Dinora, Trujillo, Roberto, Víctor, André)**, saben que los amo y que siempre podrán contar conmigo, gracias por estar presentes y por apoyarme, pero sin duda por todo su cariño.
- Todos tienen un lugar especial en mi corazón: **Arisay, Gaby, Adriana, Adrián, Marco, Erika Leal, Jorge, Cynthia, Erwin, Omar, Cecy.**
- A mis manos: **Pam, Marlén, Anahí**, y la pequeña **Grettel**.
- A mi compañera de aventuras, la que me sigue en todo y nunca me dice que no, a mi amiga **Sara** gracias por siempre estar para mí y apoyarme, te quiero un montón.
- A mis **cubiamigos (Yaz, Barbie, Denisse, Zul, Gera)** gracias por aligerar demasiado este camino, por sus consejos, por las risas, las lágrimas, por su apoyo, por esas tardes de juegos y de comida rica, por las salidas y reuniones, sin duda la mejor generación que ha tenido QA, los adoro, no me olviden, porque yo jamás lo haré.
- A mi amiga **Yissel**, gracias por formar parte de mi vida, por cuidar de mí y darme asilo en la gran ciudad, por siempre estar, por tu cariño y por acompañarme en la “patinación” XD , te quiero mucho amiga.
- A mis amixes **Fátima y Tania**, gracias por todo el cariño que me han dado, por recibirme con los brazos abiertos e incluirme en todo desde el día 0, aunque no me conocían, sin duda lo mejor de mis estancias fueron ustedes y su amistad, las quiero mucho y las extraño un montón.

A mi **familia foránea**, gracias por ser tan buenos conmigo, por llenar mi vida de felicidad, por dejarme formar parte de sus vidas, gracias por su amistad y su cariño, hemos vivido muchas experiencias juntos que nos han unido cada vez más y le pido a Dios que esta amistad sea para toda la vida. Son muy importantes en mi vida, agradezco tenerlos en mi vida y en mi corazón, quiero decirles que siempre van a poder contar conmigo para lo que sea estén donde estén, los amo **Aidé, Florencia, Montserrat, Ana Itzel “Mulan”, Frecia, Alejandro, Edwin y Stephen.**

A la **Dra. Vero Rivas**, mi mentora, muchísimas gracias por todo, jamás podré pagarle todo lo que ha hecho por mí, me faltan palabras para poder explicar lo que representa para mí, gracias por permitirme formar parte de su grupo, por darme la oportunidad de tenerla como guía, sin duda estos años han sido muy hermosos para mí en todos los sentidos, gracias por depositar toda su confianza en mí para desarrollar este proyecto que me llena de alegría y satisfacción, me siento muy orgulloso de ser su alumno. Agradezco a Dios por ponerla en mi camino, elegirla a usted como mi mentora ha sido una de las mejores decisiones que he tomado en mi vida, gracias por ser mi mamá académica, sabe que siempre podrá contar conmigo para lo que sea, la quiero demasiado. Espero algún día llegar a ser, aunque sea un cachito de lo que es usted.

A los **miembros de mi comisión**: Al **Dr. Gabriel Cuevas** muchas gracias por todo el apoyo que me brindó en todo momento, por recibirme y abrirme las puertas de su laboratorio, por siempre estar al pendiente de mí y enseñarme toda esta parte de la fisicoquímica orgánica y la química computacional, se que no fui un gran alumno porque no es mi fuerte, pero sin duda lo disfruté mucho. Lo aprecio bastante, fue un verdadero placer haber sido su alumno y conocerlo, sin duda es usted un tipazo. Sabe que cuenta conmigo siempre. A la **Dra. Tannya Ibarra** y la **Dra. Alma Saucedo**, muchas gracias por todo el aprendizaje, todo el conocimiento que me han transmitido, por sus consejos y su apoyo, los aprecio mucho y muchas gracias por la confianza que depositaron en mí. Me las llevo en el corazón. A la **Dra. Noemí Waksman** por brindarme un gran apoyo desde siempre (desde mis inicios), por recibirme en el

Departamento de Química Analítica, por transmitir sus grandes conocimientos, por todo su cariño, jamás olvidaré todo lo que ha hecho por mí, mil gracias por todo, y sabe que siempre podrá contar conmigo en todo, la quiero mucho. Me siento muy feliz de haber tenido en mi comisión a personas tan buenas en todos los aspectos, mis expectativas no solo fueron cumplidas, si no que fueron superadas, gracias por todo.

A mis hermanitas riolo, **Elda** y **Yolanda**, a pesar de que ya no estuvieron conmigo en el laboratorio, siempre estuvieron presentes en este camino de una u otra manera, saben que las quiero demasiado, gracias por su cariño y por siempre cuidar de mí, saben que las admiro y estoy muy orgulloso de ustedes y de lo que se han convertido

A **Ivonne** por su apoyo incondicional, sin ti no sé qué hubiera hecho yo en ese laboratorio, sin tus consejos, las risas, tu cariño, no tengo palabras para poder describir lo que significas para mí, sabes que tienes un lugar muy especial en mi corazón y que siempre tendrás un amigo con quien contar, mil gracias por todo.

Al **Dr. Alex**, gracias por su apoyo hacia mi y hacia los alumnos de posgrado, sin duda es el mejor coordinador que el posgrado de Química Biomédica ha tenido y que podría desear, gracias por siempre ver por nuestros intereses y necesidades, espero todos aprecien el gran trabajo y labor que esta haciendo. Gracias por escucharme siempre, por las risas y chistes, por su apoyo en todo momento, lo aprecio bastante.

A mis profesores de los cuales he aprendido mucho y me han apoyado a lo largo de mis estudios, realmente los admiro demasiado y son un gran ejemplo a seguir, los aprecio mucho

A **CONACYT** por la beca de manutención otorgada para la realización de mis estudios.

En fin, gracias a todos aquellos que formaron parte de esta etapa, a quienes me apoyaron y creyeron en mí.

***“Ya sea fácil o difícil,
nunca pierdas el enfoque de hacia dónde quieres ir”***

-Sadhguru

***“Life begins at the end of the comfort zone,
so, every time you get afraid take a step forward”***

-Lionel Richie

RESUMEN

M. C. Juan Francisco Tamez Fernández

Fecha de graduación: Agosto, 2021

**Universidad Autónoma de Nuevo León
Facultad de Medicina**

Título de estudio: ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD, BIOGÉNESIS Y TRANSFORMACIONES NO NATURALES DE CITLALITRIONA Y RIOLOZATRIONA.

Número de páginas: 231

**Candidato para el grado de Doctor en
Ciencias con orientación en Química
Biomédica**

Área de estudio: Química Biomédica.

Propósito y método del estudio:

La *Jatropha dioica* es una fuente importante de diterpenoides, algunos de los cuales se conocen que poseen actividad biológica relevante, entre las que destacan la actividad citotóxica y la antiherpética. Recientemente, se han identificado en la raíz de *Jatropha dioica*, diterpenoides minoritarios de estructuras poco comunes, que han sido poco estudiados. En el presente trabajo se desarrolló un estudio experimental y teórico de la reactividad de citlalitrona y riolozatriona, mediante el cual se realizaron distintas modificaciones estructurales a ambos diterpenoides. Se obtuvo una serie de derivados de citlalitrona y riolozatriona los cuales fueron caracterizados mediante RMN de 1D y 2D (COSY, HSQC, HMBC y NOESY), UV-Vis, IR, MS, HRMS y difracción de rayos X. A partir de las reacciones asistidas por base se obtuvieron tres compuestos inesperados por lo que se decidió estudiarlos de manera teórica para comprobar los mecanismos de reacción propuestos. Así mismo se estudió la interacción estereoelectrónica $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ presente en la estructura de los compuestos JFTF-012-E y JFTF-019-F. Finalmente se evaluó la actividad citotóxica y antiherpética de los derivados obtenidos.

Conclusiones y contribuciones:

Se obtuvieron 12 derivados (3 compuestos de tipo 9,13-ciclojatrofano, 4 compuestos de tipo 11,15-secoriolozano, 2 compuestos de tipo 12,15-secoriolozano, y 3 compuestos con esqueletos no descritos hasta ahora). Se estableció la relación biosintética de 9,13-ciclojatrofanos con citlalitrona y de secoriolozanos con riolozatriona. Se estudiaron de manera teórica los productos JFTF-017-B, JFTF-023-PPT, JFTF-022, JFTF-012-E y JFTF-019-F. Se obtuvieron dos derivados de riolozatriona (JFTF-019-F y JFTF-023-PPT) con mayor actividad antiherpética.

FIRMA DEL DIRECTOR DE TESIS



Dra. C. Verónica Mayela Rivas Galindo

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO	PÁGINA
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. <i>Jatropha dioica</i>	2
1.2. Estudio biosintético de productos naturales	9
1.2.1. Estudio biosintético por métodos computacionales	10
1.2.2. Estudio biosintético por métodos experimentales	15
1.3. Síntesis de productos naturales	15
1.4. Justificación	18
1.5. Hipótesis	19
1.6. Objetivo general	19
1.7. Objetivos específicos	19
2. MATERIAL Y MÉTODOS	20
2.1. Material, reactivos y equipo	20
2.1.1. Material Biológico	20
2.1.2. Material de laboratorio	20
2.1.3. Disolventes	22
2.1.4. Reactivos	23
2.1.5. Equipos	23
2.1.6. Software	24
2.2. Métodos	25
2.2.1. Obtención y caracterización de citlaltiriona y riolozatriona a partir del extracto diclorometánico de la raíz de <i>Jatropha dioica</i> .	25
2.2.1.1. Sistema de elución de Cromatografía en Capa Fina.	25
2.2.1.2. Sistema de elución de Cromatografía de Líquidos	26

de Alta Resolución (CLAR).	
2.2.1.3. Obtención de espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (^1H -RMN) para la caracterización de los compuestos.	26
2.2.2. Estrategia general de la transformación química de citlaltiriona en 9,13-ciclojatrofanos.	27
2.2.2.1. Desoxigenación del epóxido de citlaltiriona.	28
2.2.2.2. Apertura del epóxido de citlaltiriona.	29
2.2.2.3. Isomerización de la olefina-3,4 de jatrofatriona.	31
2.2.3. Estrategia general de la transformación química de riolozatriona en compuestos de tipo secoriolozano.	32
2.2.3.1. Cloración de riolozatriona.	33
2.2.3.2. Reacciones de riolozatriona asistidas por base	36
2.2.3.3. Apertura directa del anillo de ciclopropano de riolozatriona.	38
2.2.4. Sistema de elución de Cromatografía en Columna FLASH para la purificación de los productos de reacción.	39
2.2.5. Caracterización de los productos obtenidos en las reacciones realizadas con citlaltiriona y riolozatriona.	40
2.2.5.1. 1D NOESY Selectivo	40
2.2.6. Estudio teórico de las transformaciones químicas realizadas mediante métodos computacionales	42
2.2.6.1. Optimización de la geometría de las estructuras.	42
2.2.6.2. Determinación de la Estructura de los Estados de Transición.	42
2.2.6.3. Construcción de los Diagramas de Energía para las reacciones propuestas	43
2.2.6.4. Cálculos de densidades electrónicas	43
2.2.6.5. Análisis de Natural Bond Orbital (NBO)	43
2.2.7. Evaluación de la actividad citotóxica y antiherpética contra VHS-1, de los derivados obtenidos.	43

2.2.7.1.	Determinación de la actividad citotóxica (CC ₅₀).	44
2.2.7.2.	Determinación de la actividad antiherpética contra VHS-1 (IC ₅₀).	44
2.2.7.3.	Determinación del Índice de Selectividad (IS).	45
3.	RESULTADOS	46
3.1.	Obtención y caracterización de citlaltiriona y riolozatriona a partir del extracto diclorometánico de la raíz de <i>Jatropha dioica</i> .	46
3.2.	Transformación química de citlaltiriona en 9,13-ciclojatrofanos	49
3.2.1.	Desoxigenación del epóxido de citlaltiriona	49
3.2.2.	Apertura del epóxido de citlaltiriona	54
3.2.3.	Isomerización de la olefina-3,4 de jatrofatriona.	61
3.3.	Transformación química de riolozatriona en compuestos de tipo secoriolozano.	63
3.3.1.	Cloración de riolozatriona	63
3.3.2.	Reacciones de riolozatriona asistidas por base.	77
3.3.3.	Apertura directa del anillo de ciclopropano de riolozatriona.	90
3.4.	Estudio teórico de las transformaciones químicas realizadas mediante métodos computacionales.	103
3.4.1.	Reacciones de riolozatriona asistidas por base.	104
3.4.2.	Estudio de las interacciones estereoelectrónicas intramoleculares de 1,3-ciclohexanodionas.	110
3.5.	Evaluación de la actividad citotóxica y antiherpética contra VHS-1, de los derivados obtenidos.	113
4.	DISCUSIÓN	114
5.	CONCLUSIONES	149
6.	PERSPECTIVAS	150
7.	BIBLIOGRAFÍA	151
8.	ANEXOS	161

LISTA DE FIGURAS

FIGURA	DESCRIPCIÓN	PÁGINA
1	Inflorescencia de la planta <i>Jatropha dioica</i>	2
2	Compuestos aislados a partir de <i>Jatropha dioica</i>	3
3	Esqueletos de carbono de compuestos aislados a partir de <i>Jatropha dioica</i>	6
4	Compuestos aislados a partir de <i>Jatropha dioica</i> por nuestro grupo de trabajo que aún no han sido reportados.	6
5	Mecanismo propuesto para la biogénesis de riolozatriona	8
6	Cromatogramas CLAR-DAD: a) Citlalitriona de referencia; b) Citlalitriona purificada	47
7	Comparación de los espectros de ^1H -RMN. a) Citlalitriona de referencia; b) Citlalitriona purificada	47
8	Cromatogramas CLAR-DAD: a) Riolozatriona de referencia; b) Riolozatriona purificada	48
9	Comparación de los espectros de ^1H -RMN. a) Riolozatriona purificada; b) Riolozatriona de referencia	48
10	Cromatograma en capa fina: 1. Citlalitriona; 2. Mezcla de citlalitriona con crudo de reacción; 3. Crudo de reacción.	50
11	Comparación de los espectros de ^1H -RMN: a) Jatrofatriona de referencia; b) Producto de reacción JFTF-043-Jatro.	51
12	Comparación de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de jatrofatriona y el producto de reacción JFTF-059-C.	52
13	Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de jatrofatriona y el producto de reacción JFTF-059-C.	52
14	Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de jatrofatriona y el producto de reacción JFTF-059-C.	53
15	Cromatograma en capa fina: 1. Citlalitriona; 2. Mezcla de	55

	citlaltiriona con crudo de reacción; 3. Crudo de reacción.	
16	Comparación de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): a) Jatrofatriona de referencia; b) Producto de reacción JFTF-014-Jatro.	55
17	Cromatograma en capa fina: 1. Citlaltiriona; 2. Crudo de reacción.	57
18	Comparación de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de citlaltiriona y el producto de reacción JFTF-050.	58
19	Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de citlaltiriona y el producto de reacción JFTF-050.	58
20	Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de citlaltiriona y el producto de reacción JFTF-050.	59
21	Comparación de la zona de grupos carbonilo de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de citlaltiriona y el producto de reacción JFTF-050.	59
22	Vista ORTEP del compuesto JFTF-050 (con 50% de probabilidad).	60
23	Comparación de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): a) Jatrofatriona de referencia; b) crudo de reacción JFTF-062.	61
24	Cromatograma en capa fina: 1. Rioloatriona; 2. Mezcla de rioloatriona con crudo de reacción; 3. Crudo de reacción.	64
25	Comparación de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-007-G.	65
26	Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-007-G.	66
27	Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-009-F.	66
28	Comparación de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-009-F.	67
29	Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-009-F.	68

30	Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-009-F.	68
31	Cromatograma en capa fina: 1. Riolozatriona; 2. Mezcla de riolozatriona con crudo de reacción; 3. Crudo de reacción.	70
32	Comparación de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-015-H.	71
33	Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-015-H.	71
34	Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-015-H.	72
35	Comparación de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-015-K.	73
36	Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-015-K.	73
37	Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-015-K.	74
38	Cromatograma en capa fina: 1. Riolozatriona; 2. Mezcla de riolozatriona con crudo de reacción; 3. Crudo de reacción.	76
39	Cromatograma en capa fina: 1. Riolozatriona; 2. Mezcla de riolozatriona con crudo de reacción; 3. Crudo de reacción.	78
40	Comparación de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-017-B.	79
41	Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-017-B.	79
42	Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-017-B.	80
43	Comparación de los espectros de ^1H -RMN (MeOD , 400 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-023-PPT.	81

44	Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (MeOD, 100 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-023-PPT.	81
45	Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (MeOD, 100 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-023-PPT.	82
46	Vista ORTEP del compuesto JFTF-017-B (con 50% de probabilidad).	82
47	Vista ORTEP del compuesto JFTF-023-PPT (con 50% de probabilidad).	83
48	Cromatograma en capa fina: 1. Riolozatriona; 2. Mezcla de riolozatriona con crudo de reacción; 3. Crudo de reacción.	86
49	Comparación de los espectros de ^1H -RMN (MeOD, 400 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-022.	87
50	Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (MeOD, 100 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-022.	87
51	Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (MeOD, 100 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-022.	88
52	Comparación de los espectros de ^1H -RMN (MeOD, 400 MHz) del producto de reacción JFTF-023-PPT y el producto de reacción JFTF-022.	88
53	Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (MeOD, 100 MHz) del producto de reacción JFTF-023-PPT y el producto de reacción JFTF-022.	89
54	Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (MeOD, 100 MHz) del producto de reacción JFTF-023-PPT y el producto de reacción JFTF-022.	89
55	Cromatograma en capa fina: 1. Riolozatriona; 2. Mezcla de riolozatriona con crudo de reacción; 3. Crudo de reacción.	91
56	Comparación de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-065.	92
57	Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-065.	92
58	Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-065.	93

59	Cromatograma en capa fina: 1. Rioloatriona; 2. Mezcla de rioloatriona con crudo de reacción; 3. Crudo de reacción.	94
60	Comparación de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-012-E.	95
61	Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-012-E.	96
62	Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-012-E.	96
63	Comparación de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-019-F.	97
64	Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-019-F.	98
65	Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-019-F.	98
66	Vista ORTEP del compuesto JFTF-012-E (con 50% de probabilidad).	99
67	Vista ORTEP del compuesto JFTF-019-F (con 50% de probabilidad).	100
68	A) Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) del compuesto JFTF-012-E; B-E) 1D NOE selectivo empleando tiempo de mezclado de 800 ms, inversión selectiva de: B) OMe, C) H-19, D) H-20, y E) H-18.	101
69	A) Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) del compuesto JFTF-019-F; B-E) 1D NOE selectivo empleando tiempo de mezclado de 800 ms, inversión selectiva de: B) OMe, C) H-19, y D) H-20.	101
70	Geometría optimizada de los estados estacionarios incluyendo la constante dieléctrica del agua, energía relativa (en paréntesis, kcal/mol), y número de frecuencias imaginarias (NImag) de la primera etapa elemental de formación de JFTF-017B a partir de rioloatriona vía TS1 al nivel M06-2X/6-31+G(d,p).	105
71	Geometría optimizada de los estados estacionarios incluyendo la constante dieléctrica del agua, energía	106

relativa (en paréntesis, kcal/mol), y número de frecuencias imaginarias (NImag) de la segunda etapa elemental de formación de JFTF-017B al nivel M06-2X/6-31+G(d,p). **a)** Endo-protonación del enolato obtenido de la adición de Michael vía TS2. **b)** Exo-protonación del enolato obtenido de la adición de Michael vía TS3.

- | | | |
|-----------|--|-----|
| 72 | Geometría optimizada de los estados estacionarios incluyendo la constante dieléctrica del agua, energía relativa (en paréntesis, kcal/mol), y número de frecuencias imaginarias (NImag) de fragmentación de JFTF-017B para la formación de JFTF-023-PPT al nivel M06-2X/6-31+G(d,p). a) Empleando como reactivo una molécula con conjugación extendida y vía TS4. b) Empleando como reactivo una molécula con conjugación no extendida y vía TS5. c) Empleando como reactivo una molécula con un enolato en C6 y vía TS6. | 107 |
| 73 | Geometría optimizada de los estados estacionarios incluyendo la constante dieléctrica del metanol, energía relativa (en paréntesis, kcal/mol), y número de frecuencias imaginarias (NImag) de la etapa elemental de formación de JFTF-022 a partir de riolozatriona vía TS7 al nivel M06-2X/6-31+G(d,p). Los átomos de litio se presentan de color violeta. | 109 |
| 74 | Densidades electrónicas teóricas. Los puntos amarillos representan los puntos críticos de enlace, los puntos azules representan los puntos críticos de caja, los puntos rojos representan los puntos críticos de anillo y las líneas representan las trayectorias de enlace. | 111 |
| 75 | Distribución de los orbitales de naturaleza n_s y n_p en el compuesto JFTF-012-E. | 111 |
| 76 | Esqueletos de los compuestos obtenidos de la reacción de riolozatriona con NCS y SO_2Cl_2 . | 130 |
| 77 | Modelo tridimensional de riolozatriona. En amarillo se muestran los hidrógenos que podrían presentar cierta acidez del C6 y C13. | 133 |
| 78 | Geometría optimizada de los estados estacionarios, energía relativa (en paréntesis, kcal/mol) de riolozatriona, JFTF-023-PPT y JFTF-022 al nivel M06-2X/6-31+G(d,p). | 134 |

LISTA DE TABLAS

TABLA	DESCRIPCIÓN	PÁGINA
I	Comparación de los métodos teóricos empleados en la química computacional	12
II	Condiciones de análisis por CLAR.	26
III	Métodos de caracterización de los productos obtenidos en las reacciones realizadas con citlalitriona y riolozatriona	41
IV	Rendimiento de los compuestos identificados a distintas temperaturas de reacción.	50
V	Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-059-C	51
VI	Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-050.	57
VII	Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-007-G.	65
VIII	Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-009-F.	67
IX	Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-015-H.	70
X	Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-015-K.	72
XI	Tabla comparativa de las metodologías para la cloración de riolozatriona.	76
XII	Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-017-B.	78
XIII	Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-023-PPT.	80
XIV	Productos obtenidos y rendimientos con diferentes equivalentes de <i>t</i> -BuOK.	84
XV	Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-022.	86
XVI	Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-065.	91
XVII	Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-012-E.	95
XVIII	Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-019-F.	97
XIX	Efecto nOe cuantitativo determinado para el compuesto JFTF-012-E y JFTF-019-F en CDCl ₃ a 400 MHz.	102

XX	Parámetros estructurales experimentales del compuesto JFTF-012-E, JFTF-019-F y un derivado teórico (3-ax).	112
XXI	Actividad citotóxica y antiherpética de los compuestos obtenidos.	113

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

%	Porcentaje
µg	Microgramos
¹³C	Carbono 13
¹³C-RMN	Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
¹⁴C	Carbono 14
1D	1 dimensión
¹H-RMN	Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
2D	2 dimensiones
Ác.	Ácido
CC₅₀	Concentración citotóxica media
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CH₂Cl₂	Diclorometano
CLAR	Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución
cm	centímetros
cols.	Colaboradores
COSY	Correlation spectroscopy
D₂O	Agua deuterada
DAD	Detector de Arreglo de Diodos
DCM	Diclorometano
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DFT	Density Functional Theory
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et₂O	Éter etílico
Fig	Figura
FM	Fase Móvil
FT-MIR	Fourier-transform mid infrared
g	gramo
h	Hora
H₂O	Agua
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HREIMS	High-Resolution Electronic Ionization Mass Spectrometry
HRESIMS	High-Resolution Electrospray Ionization Mass Spectrometry
HRMS	High-Resolution Mass Spectrometry

HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
IC₅₀	Concentración inhibitoria media
IRC	Coordenada de reacción intrínseca
IS	Índice de selectividad
Kg	Kilogramo
M	Concentración molar
<i>m</i>-CPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperoxibenzóico
MeCN	Acetonitrilo
MeOD	Metanol deuterado
MeOH	Metanol
MeOK	Metóxido de potasio
mg	Miligramo
mL	Mililitro
MS	Espectrometría de masas
N. L.	Nuevo León
Na₂S₂O₃	Tiosulfato de sodio
Na₂SO₄	Sulfato de sodio
NaCl	Cloruro de sodio
NaHCO₃	Bicarbonato de sodio
NaI	Yoduro de sodio
NBO	Natural Bond Orbitals
NCS	N-clorosuccinimida
ND	No Determinado
NH₄Cl	Cloruro de amonio
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
° C	Grados Celsius
O₂	Oxígeno
<i>p</i>-TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
p/p	Peso/peso
p/v	Peso/volumen
P₂I₄	Tetrayoduro de difósforo
pH	Potencial de hidrógeno
PM	Peso Molecular
REF.	Referencia
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SO₂Cl₂	Cloruro de sulfurilo
t.a.	Temperatura ambiente
<i>t</i>-BuOK	<i>tert</i> -butóxido de potasio

TEAB	Bromuro de tetraetilamonio
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Thin Layer Chromatography
TMPO	2,2,5,5-tetrametil-1-pirrolina
TMSCI	Cloruro de trimetilsilano
UANL	Universidad Autónoma de Nuevo León
UV-Vis	Ultravioleta-visible
VHS-1	Virus del <i>Herpes simplex</i> Tipo 1
VHS-2	Virus del <i>Herpes simplex</i> Tipo 2
α	Alfa
β	Beta

CAPITULO 1

INTRODUCCIÓN

Los productos naturales son un grupo diverso de sustancias producidas por organismos marinos, bacterias, hongos, plantas y animales. El término engloba extractos complejos de los organismos antes mencionados, así como los compuestos aislados o mezclas, de dichos extractos. El término “producto natural”, es generalmente reservado para metabolitos secundarios, los cuales son compuestos de origen natural que no están implicados en la sobrevivencia del organismo que los produce [“Natural Products Research—Information for Researchers | NCCIH,” 2021; Sarker, 2005]. Los terpenos constituyen uno de los tres grupos principales en los que son clasificados los productos naturales (Terpenos, Alcaloides y Fenilpropanoides). Este grupo es el más numeroso con al menos 30,000 compuestos descritos en la literatura hasta ahora. Está conformado por una gama de compuestos derivados de dos vías importantes: la vía del ácido mevalónico y la vía del metileritrolfosfato. Debido a la gran diversidad estructural que presentan se les atribuye un amplio rango de

actividades biológicas, como la actividad antineoplásica, antipalúdica, antiinflamatoria, antibacterial, antiviral, etc. [Dewick, 2009; Wang et al., 2005]

1.1. *Jatropha dioica*

La *Jatropha dioica* (Figura 1) es un arbusto común en las regiones áridas del Noreste de México, el cual pertenece a la Familia *Euphorbiaceae*. Es conocida localmente como “Sangre de drago” y fue llamada por los aztecas como “tlapelex patli” que significa “sangre medicinal” o “remedio color sangre”. Su tamaño es de aproximadamente 70 cm, sus ramas son de color rojizo, produce un látex característico de color amarillo que al contacto con el aire se oxida y su color cambia a rojo [Adame & Adame, 2000].



Figura 1. Inflorescencia de la planta *Jatropha dioica*. [Lady Bird Johnson Wildflower Center, 2021]

Las raíces han sido empleadas como astringente, para la prevención de la caída del cabello, fortificar los dientes, tratar hemorroides, enfermedades de la

piel y hongos, para cortar flujos vaginales, entre otras. Además, se ha demostrado que los extractos obtenidos a partir de las raíces poseen diferentes tipos de actividad biológica, tales como la actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*; actividad antiherpética contra VHS-1 y VHS-2. De acuerdo con reportes recientes, no se ha encontrado un efecto citotóxico ni genotóxico de dichos extractos [Silva-Belmares et al., 2014; Alanís-Garza et al., 2007; Silva-Mares et al., 2013; Araujo-Espino et al., 2017].

A lo largo de los años, se ha reportado el aislamiento de varios compuestos a partir de *Jatropha dioica*: riolozatriona, citlalitriona, jatrofatriona, jatrolona B, β -sitosterol y 6-*epi*-riolozatriona (Figura 2).

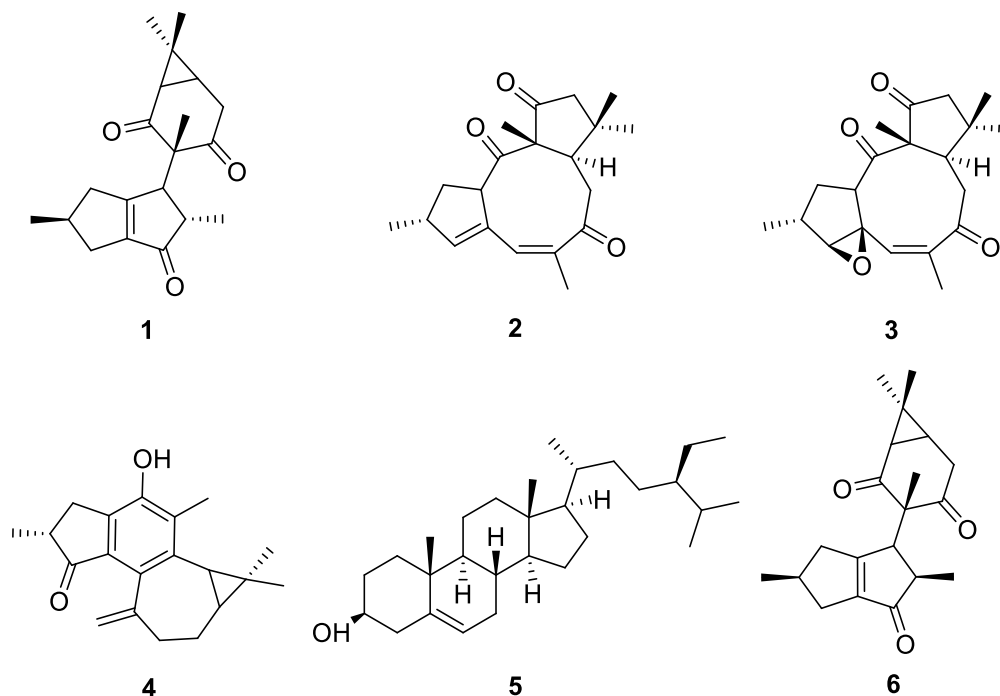


Figura 2. Compuestos aislados a partir de *Jatropha dioica*.

- **Rioloatriona (1):** Es un compuesto de tipo diterpenoide, aislado a partir de la planta *Jatropha dioica* por primera vez en 1980 por Domínguez y cols. [Dominguez et al., 1980]. Su estructura fue confirmada por Melchor-Martínez y cols. en el 2017 [Melchor-Martínez et al., 2017]. Se ha demostrado su actividad antiherpética moderada *in vitro* contra VHS-1 y VHS-2 [Silva-Mares et al., 2013]. Tamez-Fernández en su tesis de maestría demostró la actividad antiherpética *in vivo* contra VHS-1 de una formulación a base de rioloatriona en un modelo murino de queratoconjuntivitis herpética [Tamez Fernández, 2017]. Aún se desconoce el mecanismo de acción de la rioloatriona contra estos virus.
- **Jatrofatriona (2):** Es un compuesto diterpenoide de tipo 9,13-ciclojatrofano, aislado por primera vez por Torrance y cols., a partir de *Jatropha macrorhiza*, con demostrada actividad inhibitoria contra la línea celular P-388 (leucemia linfocítica) [Torrance et al., 1976]. La única síntesis total de este compuesto que se conoce fue reportada por Yang y cols. en el 2003 [Yang et al., 2003].
- **Citlaltatriona (3):** Es un compuesto diterpenoide de tipo 9,13-ciclojatrofano, aislado por primera vez por Villarreal y cols., en 1988 [Villarreal et al., 1988]. La síntesis total que actualmente se conoce se reportó por Yang y cols. en el 2003, quienes la obtuvieron a partir de la

epoxidación de la olefina presente en la también sintetizada jatrofatriona [Yang et al., 2003].

- **Jatrofolona B (4):** compuesto diterpenoide aislado por primera vez por Purushothaman y cols., a partir de *Jatropha gossypifolia* [Purushothaman et al., 1979]. Villarreal y cols., aislaron este compuesto a partir de *J. dioica* en 1988 [Villarreal et al., 1988]. Se demostró su actividad anti proliferativa contra líneas de células tumorales de vejiga (J82) y de cáncer de estómago (AGS) [Theoduloz et al., 2009].
- **β -sitosterol (5):** Este fitoesterol ha sido aislado a partir de numerosas plantas. Villarreal y cols., realizaron su aislamiento a partir de *Jatropha dioica* en 1988 [Villarreal et al., 1988]. Álvarez y cols., demostraron su efecto inhibitorio *in vitro* de la replicación de VHS-1 y VHS-2 [Álvarez et al., 2015].
- **6-epi-riolozatriona (6):** compuesto de tipo diterpenoide aislado a partir de *J. dioica* por Melchor-Martínez y cols. en 2017 [Melchor-Martínez et al., 2017]. Es el segundo compuesto de tipo riolozano reportado, el cual no presenta actividad antiviral contra VHS-1 y VHS-2, como la presenta su epímero riolozatriona.

Nuestro grupo de trabajo se ha concentrado en el aislamiento biodirigido de diterpenos con actividad antiherpética contra VHS-1 y VHS-2, a partir de la raíz de *Jatropha dioica*, así como también de precursores implicados en las rutas biosintéticas de los compuestos encontrados en la planta previamente reportados. Debido a ello, recientemente se han aislado y caracterizado cuatro diterpenoides con esqueletos de tipo 9,13-ciclojatrofano y secoriolozano, de los cuales tres son nuevos y no han sido reportados hasta la fecha (Figura 3 y 4).

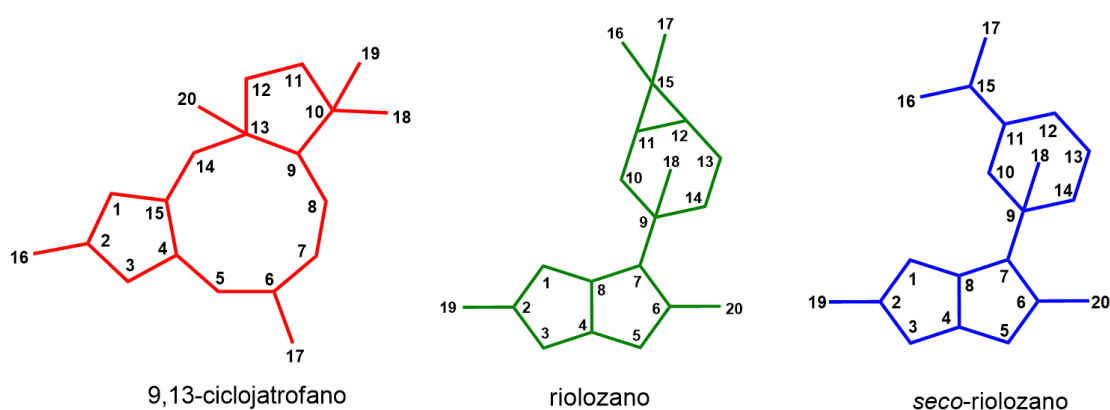


Figura 3. Esqueletos de carbono de compuestos aislados a partir de *Jatropha dioica*.

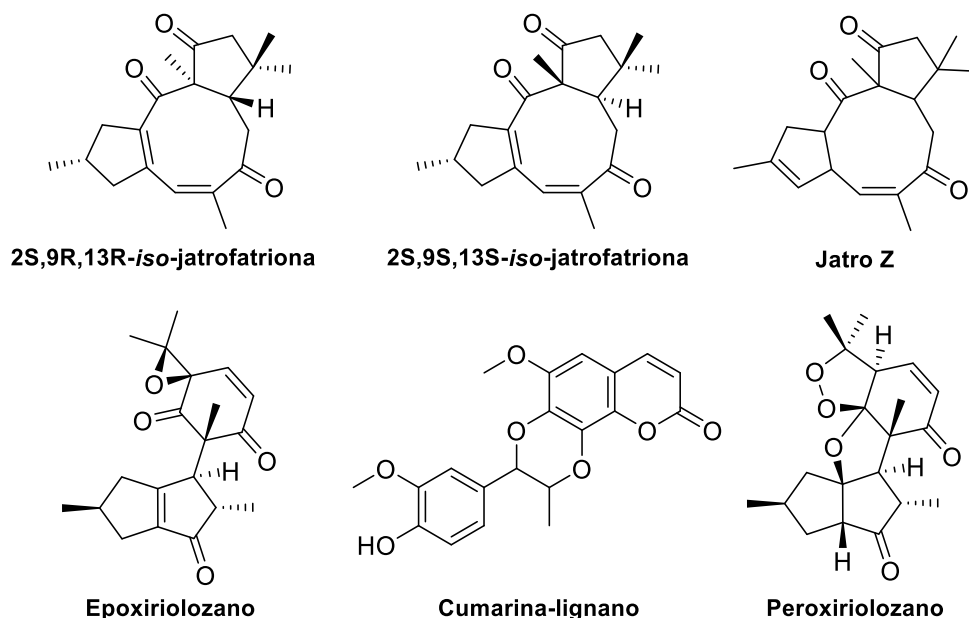


Figura 4. Compuestos aislados a partir de *Jatropha dioica* por nuestro grupo de trabajo que aún no han sido reportados.

Los compuestos jatrofatriona y citlalitriona son de los pocos ejemplos de 9,13-ciclojatrofanos naturales reportados en la literatura, por lo que es importante resaltar que, durante el trabajo de tesis doctoral de Melchor-Martínez en el año 2017 [Melchor Martínez, 2017], se aislaron de la raíz de *J. dioica* dos nuevos 9,13-ciclojatrofanos, 2*S*,9*R*,13*R*-*iso*-jatrofatriona y 2*S*,9*S*,13*S*-*iso*-jatrofatriona (Figura 4), y que hasta donde sabemos no han sido reportados previamente en *J. dioica*. El trabajo antes mencionado formó parte de la búsqueda de compuestos precursores del diterpenoide riolozatriona, así como de la comprobación de la ruta biosintética propuesta mediante cálculos computacionales de química cuántica (Figura 5). Los resultados obtenidos en este estudio indicaron que el precursor más probable de la riolozatriona es uno de los compuestos de tipo 9,13-ciclojatrofano nombrado 2*S*,9*R*,13*R*-*iso*-jatrofatriona, el cual fue caracterizado mediante métodos espectroscópicos y cristalografía de Rayos X. Este compuesto fue reportado por Zhang y cols. en el 2018, a partir del extracto de *Jatropha gossypifolia* y nombrado como Jatrogossona H [Zhang et al., 2018]. Además de los compuestos antes mencionados, se tienen indicios de la presencia de otros 9,13-ciclojatrofanos, que actualmente están bajo estudio y que fueron nombrados momentáneamente de forma genérica como Jatros Z (Figura 4).

Por otro lado, se aislaron dos compuestos más que poseen un esqueleto de tipo riolozano, con una diferencia específica que sustenta la incorporación de un nuevo esqueleto a la clasificación actual, nombrado en base a las normas de nomenclatura de productos naturales como secoriolozano (Figura 3), dichos

compuestos se nombraron momentáneamente como epoxi-riolozano y peroxi-riolozano. La elucidación estructural se llevó a cabo a través de RMN de 1D y 2D, y por difracción de Rayos X, con lo cual se confirmó la conectividad y se determinó la configuración absoluta. Por último, se identificó una cumarina-lignano, cuya configuración absoluta está en proceso de determinación por difracción de Rayos X (Figura 4). Cabe mencionar que estos compuestos fueron obtenidos en bajas cantidades (< 3 mg/Kg de raíz), sin embargo, fue posible evaluar su actividad biológica contra VHS-1/VHS-2 a través de la determinación del Índice de Selectividad (IS) para ambos virus (peroxiriolozano, IS=3.9/4.2; epoxiriolozano, no presentó actividad para ambos virus; Mezcla de *iso*-jatrofatrionas, IS= 4.7/6.5) (manuscrito en preparación).

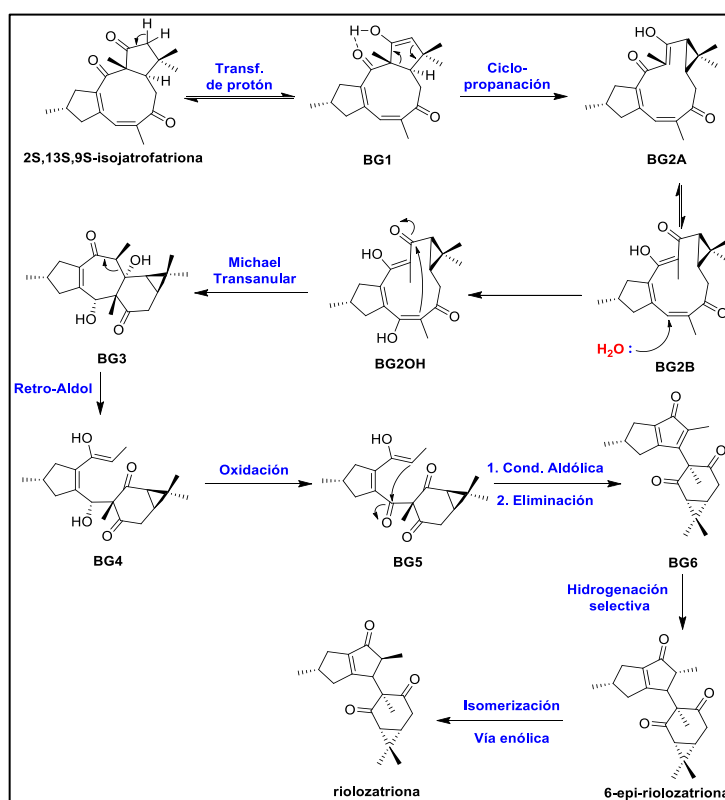


Figura 5. Mecanismo propuesto para la biogénesis de riolozatriona.

1.2. Estudio biosintético de productos naturales

Los términos biogénesis y biosíntesis se emplean algunas veces de manera indistinta, sin embargo, biogénesis se utiliza como una hipótesis sobre el origen de un producto natural, mientras que biosíntesis como la descripción de una ruta sintética probada experimentalmente. Una primera aproximación a la biogénesis es el estudio del mecanismo de reacción de las transformaciones propuestas, lo que se conoce como biosíntesis.

Debido a la gran variedad de estructuras químicas que presentan los productos naturales y al número limitado de vías biosintéticas que los producen, es importante realizar estudios que permitan conocer los precursores que dan origen a estos compuestos. Los estudios biosintéticos, tienen como objetivo determinar la secuencia de reacciones que dan origen a los productos naturales, así como la caracterización de las enzimas involucradas en dichas reacciones y de ser posible, establecer la secuencia de los genes que codifican para estas enzimas [Xie et al., 2016; Amaral et al., 2020].

Un estudio biosintético puede llevarse a cabo de distintas maneras, todas complementarias: mediante el uso de métodos computacionales basados en química cuántica, mediante estudios experimentales o una combinación de ambos. Tanto los métodos computacionales como los experimentales, aportan información distinta que permiten demostrar que un compuesto es convertido en otro en un organismo vivo [Barquera-Lozada & Cuevas, 2009; Posada-Salgado et al., 2015].

1.2.1. Estudio biosintético por métodos computacionales

La química computacional es la aplicación del cómputo a la solución de problemas químicos. Dentro de las variadas aplicaciones existe una en la que se emplea esta herramienta para resolver modelos y algoritmos basados en química cuántica, orientadas al estudio de estructura y propiedades de moléculas [Young, 2001; Cuevas & Cortés, 2003].

Con el uso de un software de química computacional se puede llevar a cabo:

- Determinación de la estructura electrónica de una molécula.
- Optimización de la geometría molecular.
- Cálculo de modos normales de vibración.
- Determinación de estados de transición y trayectorias de reacción.
- Cálculos de acoplamiento molecular.
- Determinación de las propiedades espectroscópicas moleculares.

Dentro de los programas más empleados en la química computacional se encuentran: Asp TM, CHARMM, DelPhi, DL POLY, Fantom, Gaussian, GETAREA, Gromacs, MOLDEN, MOLPRO, NAMD y Spartan [Valles-Sánchez et al., 2014]

Los métodos disponibles más importantes son *ab initio*, semi-empíricos y mecánica molecular cada uno con una precisión característica, costo computacional y requerimientos de recursos [Young, 2001; Cuevas & Cortés, 2003]. La comparación de las ventajas y desventajas de estos métodos se muestra en la Tabla I.

- ***Ab initio***: son un grupo de métodos en los cuales las estructuras moleculares pueden ser calculadas usando solo la ecuación de Schrödinger, los valores de las constantes fundamentales, los números atómicos de los átomos presentes y sus coordenadas (HF, UHF, RHF, ROHF, DFT). Aquí se resuelve la ecuación de Schrödinger.
- **Funcionales de la densidad (DFT)**: es un método *ab initio* alternativo en el que la energía total se expresa en términos de la densidad electrónica total, en lugar de la función de onda. Este tipo de cálculo conduce a una expresión aproximada de la densidad electrónica total ($X\alpha$, P86, BLYP, PW91, B3LPYP, B3PW9, mPW1PW91, BB1K, M06-2X). Aquí se resuelve el teorema de Hohenberg y Kohn.
- **Semi-empíricos**: usan aproximaciones de datos para resolver el método de Hartree-Fock, originados por métodos empíricos o experimentales para proporcionar la entrada a los modelos matemáticos (CNDO/2, INDO, AM1, PM6).

- **Mecánica molecular:** utilizan física clásica para generar parámetros a los que en conjunto se le llama campos de fuerza empírica o semi-empírica para explicar e interpretar el comportamiento de los átomos y moléculas (AMBER, CFF, MM1, MM2).

Tabla I. Comparación de los métodos teóricos empleados en la química computacional [Valles-Sánchez et al., 2014].

Método	Fundamento	Rango de aplicación	Ventajas	Desventajas
Ab initio	Ecuación de Schrödinger y función de onda, utiliza matemáticas rigurosas.	1-10 ² átomos	<ul style="list-style-type: none"> Exactitud y precisión controlable. No requiere parámetros experimentales. 	<ul style="list-style-type: none"> Lentos. Los métodos más avanzados son muy complicados de usar.
DFT	Teorema de Kohn Sham y densidad electrónica	1-10 ³ átomos	<ul style="list-style-type: none"> Más rápido que <i>ab initio</i>, pero aplicación limitada. Requiere parámetros. 	<ul style="list-style-type: none"> Exceso de métodos. No hay pautas para mejorar los resultados
Semiempírico	Utiliza aproximaciones de datos para resolver el método de Hartree-Fock.	1-10 ⁴ átomos	<ul style="list-style-type: none"> Gran rapidez. Fácil de usar. Bastante fiable en moléculas orgánicas. Utiliza aproximaciones. 	<ul style="list-style-type: none"> Errores no sistemáticos. Escasa fiabilidad en moléculas con metales y especies inestables. Requiere de datos experimentales.
Mecánica Molecular	Potenciales de interacción, física clásica	1-10 ⁵ átomos	<ul style="list-style-type: none"> Se requiere poca potencia del ordenador. Gran rapidez. Muy eficientes en fases condensadas 	<ul style="list-style-type: none"> Aplicación delimitada por el potencial del cálculo seleccionado. Requiere datos experimentales

La precisión de los resultados está determinada por el *método teórico* y la *base* con los que se realiza el cálculo. Una *base* es una colección de funciones

matemáticas usadas para la construcción de la función de onda de un sistema molecular, con lo que se establecen los orbitales que se optimizan a través de un proceso auto-consistente. Generalmente los métodos semiempíricos utilizan una base predefinida, mientras que en los métodos *ab initio* y DFT la base debe ser elegida apropiadamente según el propósito del cálculo. Aunque estas bases pueden ser creadas desde cero, la mayoría de los cálculos se realizan utilizando bases existentes. Las bases más utilizadas para obtener resultados cuantitativos, particularmente para moléculas orgánicas, son variadas, pero sin duda las más populares son las bases de Pople, que son funciones gaussianas que permiten dar flexibilidad a la forma y extensión de los orbitales. Algunos ejemplos de estas bases, son aquellas con doble y triple ξ de valencia dividida, con funciones difusas y de polarización como la 3-21G, 6-31G(d,p), y 6-311++G(2d,2p) [Young, 2001].

Dentro de las aplicaciones de la química computacional se pueden encontrar diversos trabajos enfocados en el estudio de la biogénesis de terpenos producidos por plantas, en los que se emplean los métodos computacionales con el fin de estimar la energía asociada a las transformaciones y determinar su pertinencia y así plantear rutas biogénicas razonables de los compuestos.

Entre éstos, se puede citar el trabajo de Barquera-Lozada, J. E. y col. en el cual realizaron la comprobación de la ruta biosintética que otros autores habían planteado sobre las lactonas sesquiterpénicas de tipo pseudoguaianólidas a

partir de germacranolidos. En este estudio, los investigadores emplearon el método computacional mPW1B95 y explican que este funcional es mejor que el funcional B3LYP, para la comprobación de la biogénesis, debido a que mejora la descripción de las barreras energéticas y permite emprender el estudio de la energía en segmentos muy planos del potencial [Barquera-Lozada & Cuevas, 2009].

Posada-Salgado y cols., emplearon el mismo método computacional, mPW1B95, para el estudio del mecanismo asociado a la biogénesis de 5 compuestos diterpenoides del tipo *neo-clerodano* aislados a partir de *Salvia microphylla*. Los autores concluyeron que este método es la mejor opción para calcular los estados energéticos y de transición de la biogénesis propuesta debido a que el funcional mPW1B95 mejoró significativamente la descripción de las barreras energéticas y tuvo una representación razonable de la superficie de energía potencial, esto en comparación con otros funcionales como B3LYP [Posada-Salgado et al., 2015].

También se han abordado los problemas conformacionales asociados la biogénesis de terpenos [Barquera-Lozada et al., 2010], la flexibilidad de iones carbenio [Barquera-Lozada & Cuevas, 2011] y mecanismos de reacción variados como las reacciones pericíclicas [Barquera-Lozada & Cuevas, 2017].

1.2.2. Estudio biosintético por métodos experimentales.

Los estudios experimentales pueden ser realizados *in vivo*, utilizando organismos vivos alimentados con moléculas marcadas isotópicamente. Los productos marcados son aislados, purificados y elucidados para demostrar la transformación de un compuesto en otro [Rinkel & Dickschat, 2015].

Fontana y cols., realizaron el estudio *in vivo* de la biogénesis de las verrucosinas tóxicas del molusco *Doris verrucosa*. En este estudio emplearon D-(U-¹⁴C)-glucosa, [2-¹³C]-piruvato, [5-¹³C]-glucosa y [6-¹³C]-glucosa, como precursores marcados isotópicamente para alimentar al molusco, y así seguir la biosíntesis de las verrucosinas. Los investigadores lograron demostrar el origen *de novo* de las verrucosinas en el molusco con el empleo del precursor radioactivo D-(U-¹⁴C)-glucosa, mientras que la alimentación con precursores marcados con ¹³C ([2-¹³C]-piruvato, [5-¹³C]-glucosa y [6-¹³C]-glucosa) les permitió estudiar implicaciones interesantes en el origen de glicéridos y subestructuras terpenoides en *D. verrucosa* [Fontana et al., 2003].

1.3. Síntesis de productos naturales

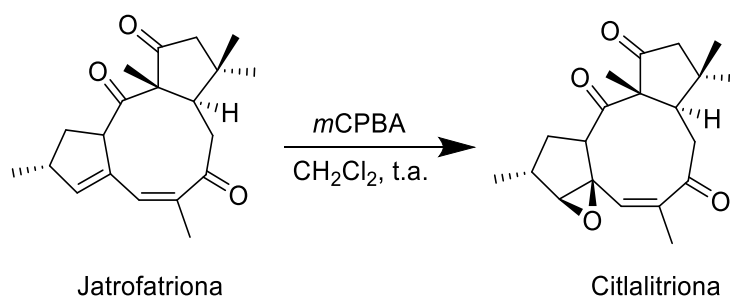
Debido a que muchos de los productos naturales son obtenidos en bajas cantidades o que son difíciles de aislar a partir de sus fuentes, se han planteado alternativas para su obtención, como lo es la síntesis orgánica. Dentro de las estrategias que existen para la síntesis de los productos naturales, se encuentra

la síntesis total de los compuestos partiendo de moléculas sencillas disponibles en el mercado, y la semi-síntesis partiendo de compuestos que tienen un grado de avance estructural hacia el compuesto que se desea sintetizar.

La transformación química de productos naturales es de gran importancia, debido a que es una de las estrategias que existen para la obtención rápida de colecciones de moléculas diversas y complejas. Dichas transformaciones químicas permiten mejorar propiedades farmacológicas de un compuesto bioactivo, así como también diversificar la estructura de los productos naturales y facilitar la creación de colecciones diversas con propiedades únicas. A su vez es importante mencionar, que las modificaciones incorporadas pueden disminuir o anular la actividad biológica del compuesto original de tal manera que es posible obtener información sobre la estructura del sitio en el que se produce el reconocimiento molecular y la actividad.

Yang y cols., realizaron la síntesis total de jatrofatriona y citlaltatriona [Yang et al., 2003]. Dentro del estudio se llevó a cabo la transformación de jatrofatriona a citlaltatriona, mediante una epoxidación del doble enlace presente en la molécula (Esquema 1), lo cual da la pauta de que podría ser posible realizar la reacción en el sentido contrario, es decir, transformar la citlaltatriona en jatrofatriona. Cabe mencionar que aún no ha sido comprobado qué compuesto es el precursor del otro dentro de la ruta biosintética. Sin embargo, se puede pensar que las etapas finales de formación podrían deberse a cambios de estado de oxidación. Además, la relación estructural estrecha de las iso-jatofatrionas recientemente

aisladas de la raíz de *J. dioica* [Melchor Martínez, 2017], con jatrofatriona y citlalitriona, refuerza la relación biosintética entre estos cuatro 9,13-ciclojatrofanos.



(Esquema 1)

Con base en la similitud estructural que presentan los compuestos epoxi-riolozano y peroxi-riolozano respecto a la riolozatriona, es posible que exista una relación biosintética que los transforme, de manera que la riolozatriona puede ser el compuesto precursor que dé origen a éstos. Mediante la síntesis de dichos compuestos a partir de riolozatriona y el estudio teórico computacional de estas transformaciones (cálculos de niveles de energía), es posible determinar la factibilidad termodinámica de la relación entre los compuestos y conocer en qué dirección se puede llevar a cabo la biosíntesis.

El presente estudio representa también un avance en la semi-síntesis de productos naturales aislados a partir de *Jatropha dioica* que han sido poco estudiados, debido a que engloba múltiples disciplinas que permiten obtener información útil sobre la reactividad química, actividad biológica y relación biosintética de estos productos naturales.

1.4. Justificación

Jatropha dioica es una fuente importante de diterpenoides, algunos de los cuales se conocen que poseen actividad biológica relevante, entre las que destacan la actividad citotóxica y la antiherpética.

Recientemente, se han identificado en la raíz de *Jatropha dioica*, diterpenoides minoritarios de estructuras poco comunes y que han sido escasamente estudiados. Debido a ello, se plantea el estudio experimental y teórico de la reactividad de citlalitriona y riolozatriona para la obtención de los diterpenoides minoritarios de interés, con la finalidad de establecer la relación biosintética entre ellos.

1.5. Hipótesis

Los nuevos 9,13-ciclojatrofanos y secoriolozanos aislados a partir de *Jatropha dioica*, están relacionados biosintéticamente con citlaltiriona y riolozatriona, respectivamente.

1.6. Objetivo general

Estudiar la transformación química de citlaltiriona en 9,13-ciclojatrofanos y riolozatriona en secoriolozanos a través de métodos teóricos y experimentales, y avanzar en el estudio de su biogénesis.

1.7. Objetivos específicos

1. Obtener derivados de tipo 9,13-ciclojatrofanos a partir de la transformación química de citlaltiriona.
2. Obtener derivados de tipo secoriolozano mediante la transformación química de riolozatriona.
3. Estudio teórico de las transformaciones químicas realizadas mediante métodos computacionales.

CAPÍTULO 2

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Material, Reactivos y Equipos

2.1.1. Material Biológico

- Raíz de la planta *Jatropha dioica* var. *sessiliflora* (UAN-24077)

2.1.2. Material de laboratorio

- Capilares de 2, 5 y 10 µL Dade Diagnostics, Inc.®
- Columna AccQ-Tag C₁₈ 3.9 x 150 mm, tamaño de partícula 4 µm, Waters®
- Columnas cromatográficas de vidrio, PYREX® con esmeril 24/40.
- Cromatofolios TLC Sílica gel 60 F₂₅₄ MERCK®
- Cubas CAMAG para TLC

- Embudos de filtración rápida
- Espátulas de metal
- Filtros para HPLC de nylon para solventes, Waters®
- Gradillas para 60 tubos de ensayos
- Guantes de Nitrilo
- Jeringas de 1, 5, 10 y 20 mL con aguja.
- Laboratory film, PARAFILM
- Matraces Bola de 50, 200, 500 y 1000 mL, PYREX® con esmeril 24/40.
- Matraces Erlenmeyer de 250, 500 y 1000 mL, PYREX®
- Papel Filtro N°40 WHATMAN®
- Pinzas de disección
- Pinzas tres dedos
- Pipetas automáticas de 100-1000 µL, Transferpette® y Eppendorf®
- Pipetas automáticas de 20-200 µL, Transferpette® y Eppendorf®
- Pipetas Pasteur
- Placas de porcelana 12 pozos
- Pomaderas de vidrio ámbar
- Probeta 10, 25, 100, 500 y 1000 mL, KIMAX®
- Puntillas para pipeta automática, 100 µL, 200 µL y 1000 µL
- Sílica gel 60 for column chromatography (0.040-0.063 mm) MERCK®
- Tubos de ensayo 13x100 mm KIMAX®
- Tubos de ensayo 15x150 mm KIMAX®
- Tubos Eppendorf® de 1.5 mL.

- Vasos de precipitado 250 mL, PYREX®
- Vasos de precipitado 500 mL, PYREX®
- Viales de vidrio 2 mL AGILENT TECH®

2.1.3. Disolventes

- Acetato de etilo, ACS, Fermont®
- Acetona, RA, CTR Scientific®
- Acetonitrilo anhidro.
- Acetonitrilo, HPLC Grade, J. T. Baker®
- Agua deuterada 99.9%, Aldrich®
- Agua MilliQ
- Alcohol metílico anhidro.
- Alcohol metílico deuterado (methanol- d_4), 99.8% D, Sigma®
- Alcohol metílico, RA, CTR Scientific®
- Cloroformo deuterado 99.8% D, Sigma®
- Cloruro de metileno, RA, CTR Scientific®
- Dimetilsulfóxido anhidro.
- Éter de Petróleo, Fermont®
- Éter Etílico, Mallinckrodt®
- Hexano, RA, CTR Scientific®
- Tetrahidrofurano anhidro

2.1.4. Reactivos

- Ácido *p*-toluensulfónico
- Bicarbonato de sodio
- Cloruro de amonio
- Cloruro de sulfurilo
- Cloruro de Trimetilsilano
- Gas Nitrógeno (N₂) PRAXAIR®
- Hidróxido de potasio
- Metóxido de potasio
- Sulfato de sodio
- *tert*-Butóxido de potasio
- Tiosulfato de sodio.
- Yoduro de sodio

2.1.5. Equipos

- Agitador, Heidolph UNIMAX 1010
- Balanza analítica OHAUS®
- Balanza analítica SCIENTECH®
- Balanza granataria ScoutOhaus®
- Bomba KNAUER Advanced Scientific Instruments
- Cromatógrafo de Líquidos Analítico Waters 2695 con DAD Waters 2996.
- Difractómetro de Monocristal marca Bruker, modelo D8 Venture.
- Equipo de supercómputo Miztli, UNAM.

- Espectrofotómetro de Infrarrojo con transformada de Fourier (FT-IR), Perkin Elmer[®], FRONTIER IRL-1280101, con celda de reflectancia totalmente atenuada (ATR) de selenuro de zinc.
- Espectrofotómetro de UV-Vis, SCINCO[®], S-3100.
- Espectrómetro de masas Jeol modelo AccuTOF JMS-T100LC.
- Espectrómetro de masas, The MStation JMS-700.
- Espectrómetro de RMN 400 MHz Bruker[®] Avance III HD, equipado con una sonda BBO con gradientes de campo en z.
- Lámpara de LUV Spectroline[®] ENF 260C
- Placa de agitación
- Placas de calentamiento Thermo Scientific[®]
- Polarímetro PerkinElmer[®] 341
- Rotavapor Laborota 4000 HEIDOLPH con baño de agua

2.1.6. Software

- AIMAll v13.11.04, TK Gristmill Software.
- ChemBioDraw v12.0.2, CambridgeSoft.
- Gaussian 09, Gaussian, Inc.
- GaussView v5.0.8, Gaussian, Inc.
- Mercury v4.1.3, CCDC.
- MestReNova v6.0.2, Mestrelab Research S. L.
- TopSpin v4.0.7, Bruker.

2.2. Métodos

2.2.1. Obtención y caracterización de citlalitrona y riolozatriona a partir del extracto diclorometánico de la raíz de *Jatropha dioica*.

A partir de la raíz seca y pulverizada de *Jatropha dioica*, se obtuvieron extractos de diclorometano y mediante metodologías estandarizadas de cromatografía en columna se realizó la purificación de citlalitrona y riolozatriona [Tamez Fernández, 2017].

Para la caracterización de los compuestos de partida, se realizaron procedimientos de cromatografía en capa fina (CCF) (sección 2.2.1.1), cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) (sección 2.2.1.2) y resonancia magnética nuclear de hidrógeno (^1H -RMN) (sección 2.2.1.3) y se compararon con los compuestos puros de referencia.

2.2.1.1. Sistema de elución de Cromatografía en Capa Fina.

Se utilizaron cromatofolios TLC de Silica gel 60 F₂₅₄ Merck®, se emplearon 20 mL de fase móvil y se añadieron a una cuba con 5 min de saturación. Fase móvil: hexano/acetato de etilo (60:40); revelador: ácido fosfomolibdico.

2.2.1.2. Sistema de elución de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR).

Se disolvió 1 mg de cada compuesto en 1 mL de Acetonitrilo y se inyectó en un Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución Waters 2695 con DAD Waters 2996, mediante el empleo de las condiciones que se muestran en la Tabla II.

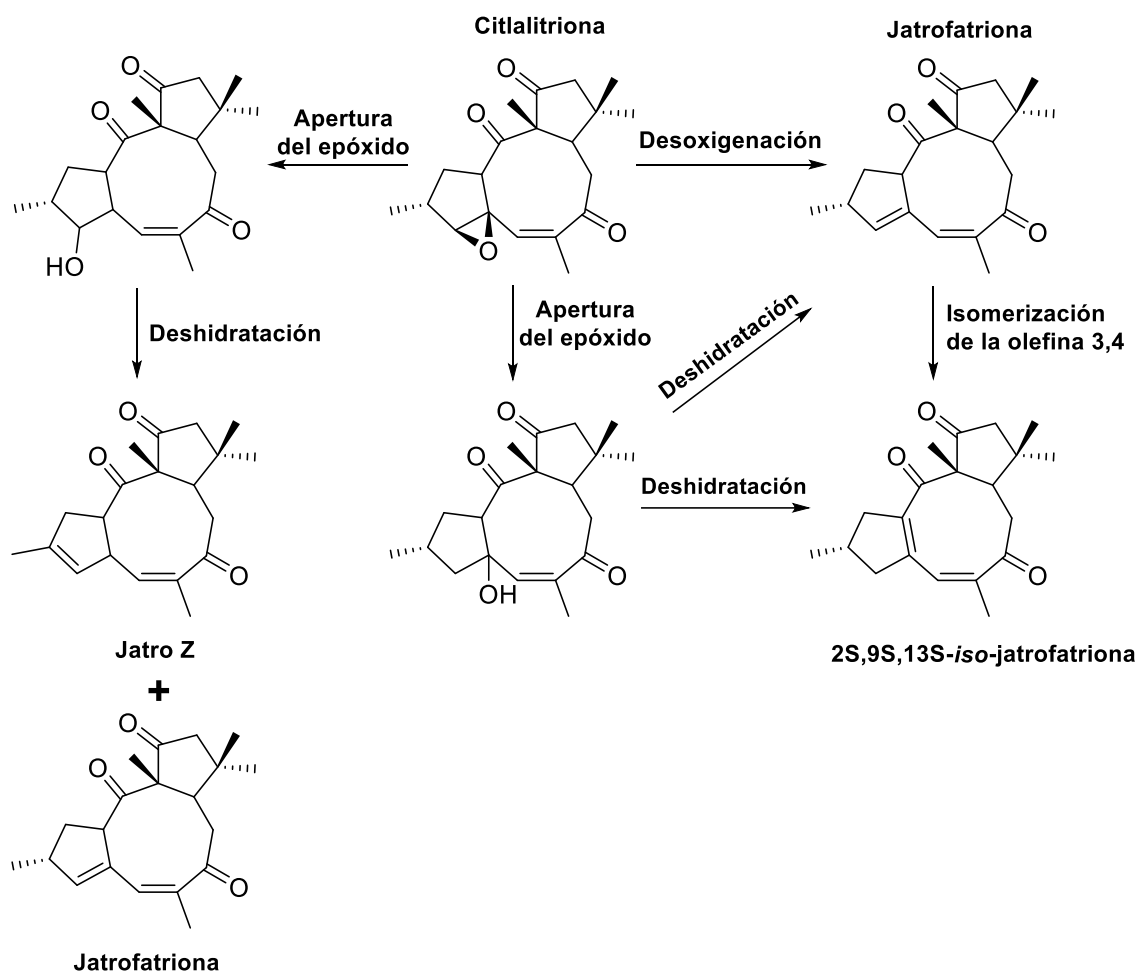
Tabla II: Condiciones de análisis por CLAR.

Columna	AccQ Tag, Waters 3.9 x 150 mm AA Analysis		
Fase móvil	Acetonitrilo/Agua		
	Minuto	% AcN	% Agua
Gradiente	0	50	50
	35	100	0
	40	100	0
Volumen de inyección	10 µL		
Flujo	0.2 mL/min		
Temperatura de columna	25° C		
Tiempo de análisis	40 minutos		
Detector	Detector de Arreglo de Diodos		

2.2.1.3. Obtención de espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (¹H-RMN) para la caracterización de los compuestos.

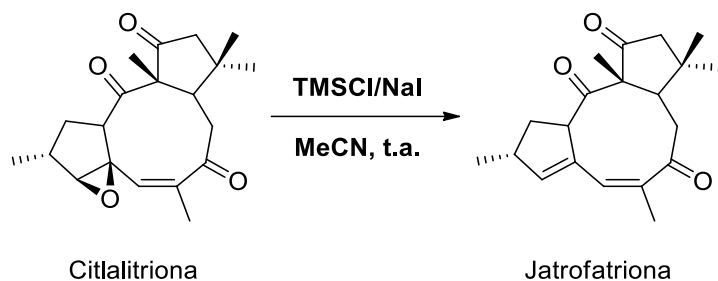
Se disolvieron 5 mg de cada compuesto en 0.6 mL de cloroformo deuterado (CDCl₃) y se colocaron en un tubo de resonancia de 5 mm. Los espectros de ¹H-RMN se registraron en un espectrómetro de RMN 400 MHz Bruker® Avance III HD, equipado con una sonda BBO con gradientes de campo en z, y se empleó la secuencia zg30 proporcionada por el software del fabricante.

2.2.2. Estrategia general de la transformación química de citlalitriona en 9,13-ciclojatrofanos (Esquema 2).



(Esquema 2)

2.2.2.1. Desoxigenación del epóxido de citlaltiriona (Esquema 3)

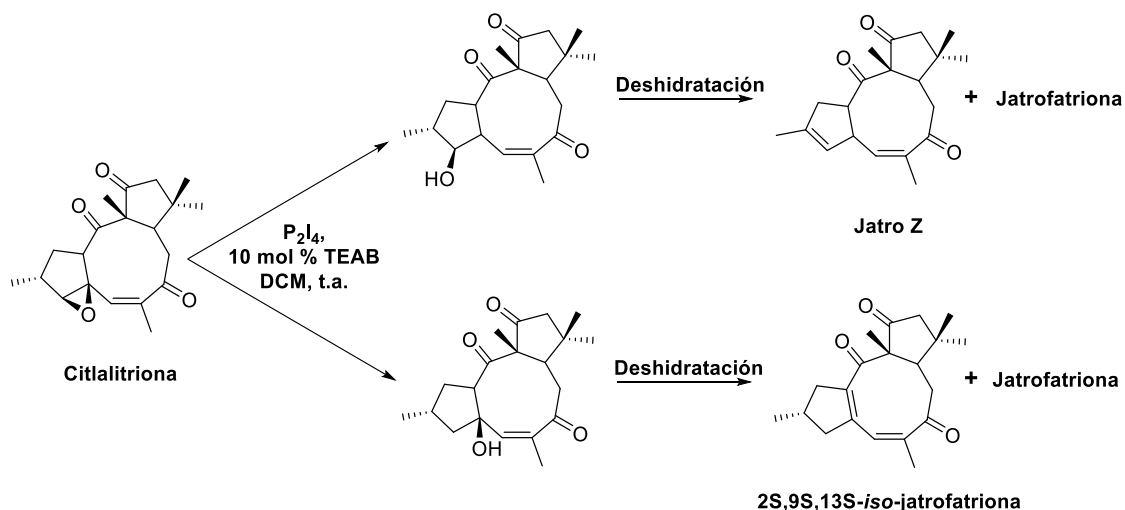


(Esquema 3)

En un matraz bola se agregó NaI (68 mg, 0.4539 mmol, 3 equiv.) en 1 mL de acetonitrilo anhidro, a la solución se le añadió TMSI 1 M (0.230 mL, 0.2260 mmol, 1.5 equiv.) gota a gota bajo atmosfera de argón. La mezcla se agitó durante unos minutos y se añadió lentamente la citlaltiriona (50 mg, 0.1513 mmol, 1 equiv.) disuelta en 1 mL de acetonitrilo anhidro. Para detener la reacción, se adicionaron 5 mL de una solución acuosa 5 N de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, posteriormente se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente a presión reducida [Hardouin et al., 2002; Caputo et al., 1981]. El crudo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel siguiendo la metodología descrita en la sección **2.2.4.**

2.2.2.2. Apertura del epóxido de citlaltiriona (Esquema 4 y 5).

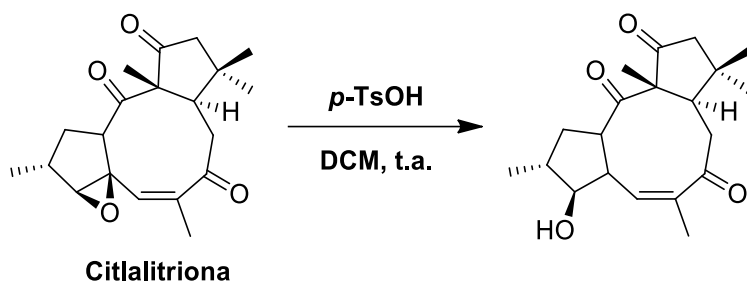
a) Procedimiento 1



(Esquema 4)

En un matraz bola se disolvió P_2I_4 (51.7 mg, 0.0907 mmol, 1 equiv.) y TEAB (3.8 mg, 0.0181 mmol, 0.2 equiv.) en 0.5 mL de diclorometano, la mezcla resultante se agitó durante unos minutos y posteriormente se añadió lentamente citlaltiriona (30 mg, 0.0907 mmol, 1 equiv.) disuelta en 0.5 mL de diclorometano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que el material de partida fue consumido completamente (cromatografía en capa fina, TLC). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado resultante se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (3 x 10 mL) y H_2O (3 x 10 mL). La fase orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel siguiendo la metodología descrita en la sección **2.2.4** [Telvekar & Rane, 2010].

b) Procedimiento 2

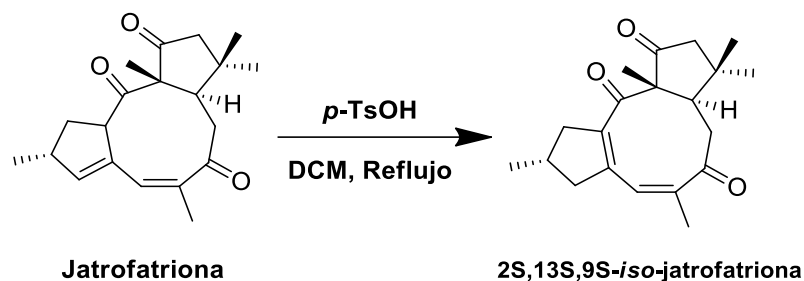


(Esquema 5)

En un matraz bola se disolvió citlaltiriona (30 mg, 0.0907 mmol, 1 equiv.) en 1.5 mL de diclorometano y se agregó *p*-TsOH (15.6 mg, 0.0907 mmol, 1 equiv.) disuelto en 1.5 mL de diclorometano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez completada la reacción, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 10 mL) y se separaron las fases. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y los volátiles se evaporaron a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel siguiendo la metodología descrita en la sección **2.2.4**.

2.2.2.3. Isomerización de la olefina-3,4 de jatrofatriona (Esquema 6 y 7)

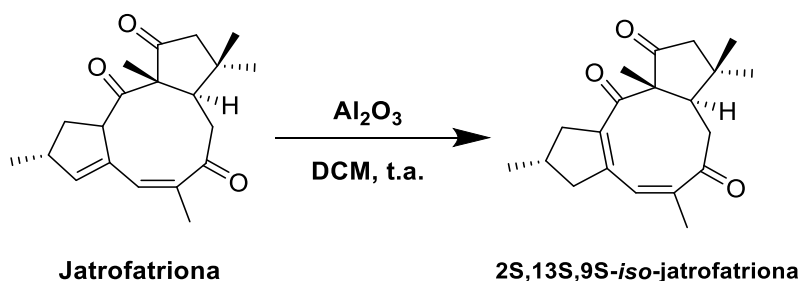
a) Procedimiento 1



(Esquema 6)

En un matraz bola se disolvió jatrofatriona (20 mg, 0.0636 mmol, 1 equiv.) en 2.5 mL de diclorometano y se agregó *p*-TsOH (11 mg, 0.0636 mmol, 1 equiv.) disuelto en 2.5 mL de diclorometano. La mezcla resultante se agitó a reflujo (40 °C) durante 1 hora. Una vez completada la reacción, el crudo se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 10 mL) y se separaron las fases. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y los volátiles se evaporaron a presión reducida. El crudo se analizó por Resonancia Magnética Nuclear siguiendo la metodología descrita en la sección 2.2.5.

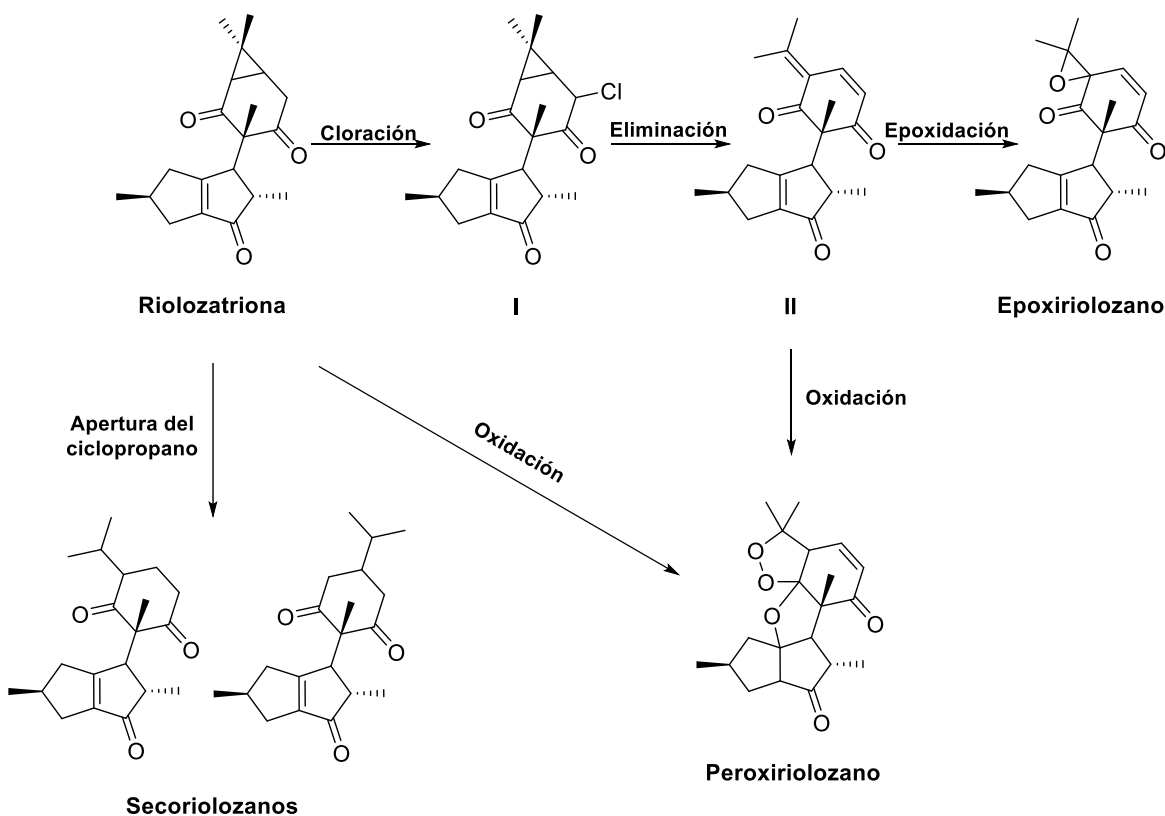
b) Procedimiento 2



(Esquema 7)

En un matraz bola se disolvió jatrofatriona (27 mg, 0.0858 mmol, 1 equiv.) en 1.5 mL de diclorometano anhidro y se agregó Al_2O_3 (44 mg, 0.4290 mmol, 5 equiv.) en sólido. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez completada la reacción, se agregaron 5 mL de diclorometano, se filtró a través de papel N°40 Whatman® y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se analizó por Resonancia Magnética Nuclear siguiendo la metodología descrita en la sección 2.2.5 [Hudlicky & Srnak, 1981].

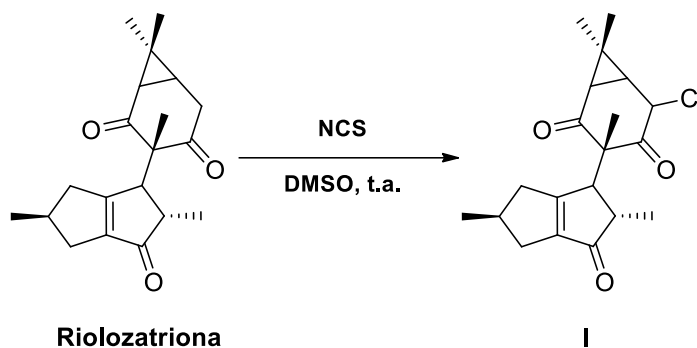
2.2.3. Estrategia general de la transformación química de riolozatriona en compuestos de tipo secoriolozano (Esquema 8).



(Esquema 8)

2.2.3.1. Cloración de riolozatriona (Esquema 9,10 y 11)

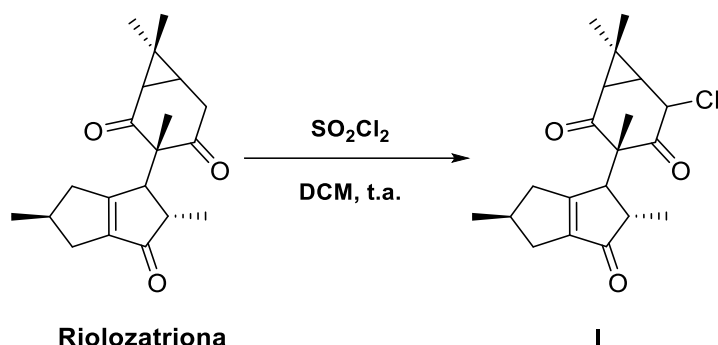
a) Procedimiento 1



(Esquema 9)

En un matraz bola se disolvió rioloatriona (20 mg, 0.0636 mmol, 1 equiv.) y NCS (10.2 mg, 0.0763 mmol, 1.2 equiv.) en 1 mL de dimetilsulfóxido. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el material de partida se consumió. Una vez terminada la reacción, se añadieron 5 mL de NH_4Cl al 5%, se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel siguiendo la metodología descrita en la sección **2.2.4** [Sreedhar et al., 2007].

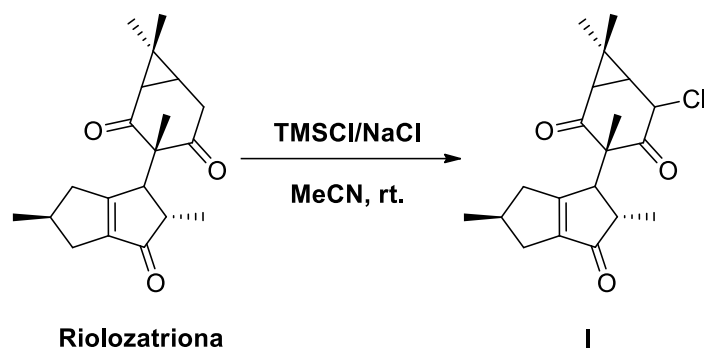
b) Procedimiento 2



(Esquema 10)

En un matraz bola se disolvió rioloatriona (50 mg, 0.1590 mmol, 1 equiv.) en 0.100 mL de diclorometano y se agregó gota a gota SO_2Cl_2 (0.190 mL, 0.1908 mmol, 1.2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura hasta que el material de partida se consumió. Los subproductos gaseosos se ventilaron a través de un burbujeador de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos adicionales. A la solución se agregó 1.5 mL de diclorometano y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 3 mL), se separaron las fases. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel siguiendo la metodología descrita en la sección 2.2.4 [Masilamani & Rogic, 1981].

c) Procedimiento 3

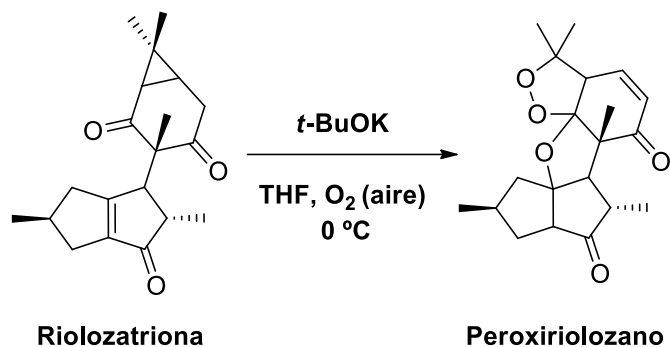


(Esquema 11)

En un matraz bola se agregó NaCl (27.8 mg, 0.4770 mmol, 3 equiv.) en 2.5 mL de acetonitrilo anhidro, a la solución se le añadió TMSCl 1 M (0.240 mL, 0.2385 mmol, 1.5 equiv.) gota a gota bajo atmosfera de argón. La mezcla se agitó durante unos minutos y se añadió lentamente rioloatriona (50 mg, 0.1590 mmol, 1 equiv.) disuelta en 2.5 mL de acetonitrilo anhidro. Para detener la reacción, se adicionaron 5 mL de una solución acuosa 5 N de Na₂S₂O₃, posteriormente se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos se lavaron con agua, se juntaron y se evaporó el disolvente a presión reducida [Hardouin et al., 2002; Caputo et al., 1981]. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel siguiendo la metodología descrita en la sección **2.2.4**.

2.2.3.2. Reacciones de riolozatriona asistidas por base (Esquema 12 y 13)

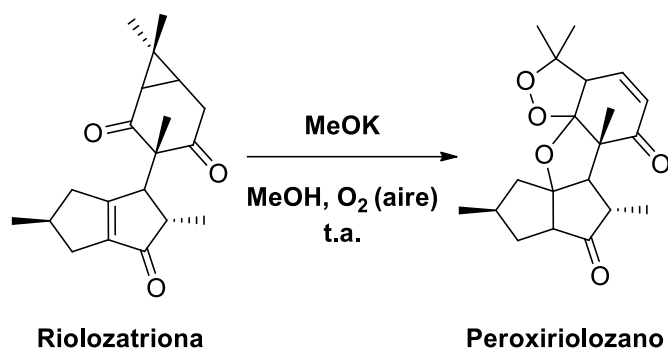
a) Procedimiento 1



(Esquema 12)

En un matraz bola se disolvió rioloatriona (50 mg, 0.1590 mmol, 1 equiv.) en 0.320 mL de THF anhidro, la solución resultante se enfrió a 0 °C. Se agitó durante unos minutos y posteriormente se añadió *t*-BuOK 1 M (0.160 mL, 0.1590 mmol, 1 equiv.). Se agitó a 0 °C hasta consumirse el material de partida. La reacción se terminó adicionando agua y 10% de ácido cítrico pH 4 (3 mL). El crudo de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 3 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel siguiendo la metodología descrita en la sección **2.2.4** [Novkovic et al., 2015].

b) Procedimiento 2

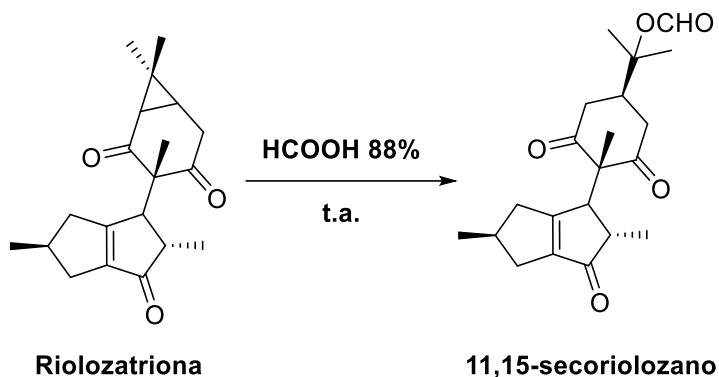


(Esquema 13)

En un matraz bola se disolvió rioloatriona (50 mg, 0.1590 mmol, 1 equiv.) en 12 mL de metanol anhidro a temperatura ambiente. La solución se agitó durante unos minutos y posteriormente se añadió MeOK (22.3 mg, 0.3180 mmol, 2 equiv.) disuelto en 2 mL de metanol anhidro. La mezcla resultante se dejó agitar hasta consumirse el material de partida. La reacción se detuvo adicionando agua (0.1 mL). Los volátiles se evaporaron a presión reducida. El crudo de reacción se lavó con diclorometano (3 x 1 mL) y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol deuterado y se analizó por Resonancia Magnética Nuclear siguiendo la metodología descrita en la sección **2.2.5**.

**2.2.3.3. Apertura directa del anillo de ciclopropano de riolozatriona
(Esquema 14 y 15)**

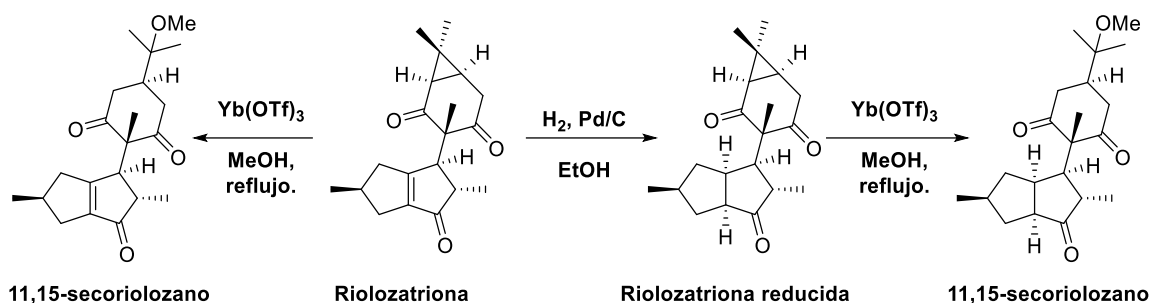
a) Procedimiento 1. Reacción con un ácido orgánico.



(Esquema 14)

En un matraz bola se disolvió rioloatriona (50 mg, 0.1590 mmol, 1 equiv.) en 2 mL de ácido fórmico 88%. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez completada la reacción, se agregó bicarbonato de sodio sólido hasta que se detuvo el burbujeo. El crudo de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se analizó por Resonancia Magnética Nuclear siguiendo la metodología descrita en la sección **2.2.5** [Appendino et al., 2001].

b) Procedimiento 2. Reacción con un ácido de Lewis.



(Esquema 15)

En un matraz bola se disolvió rioloatriona (50 mg, 0.1590 mmol, 1 equiv.) o rioloatriona reducida (50 mg, 0.1580 mmol, 1 equiv.) y Yb(OTf)₃ (98.6 mg, 0.1590 mmol, 1 equiv.) en 5 mL de metanol anhidro. La mezcla resultante se agitó a reflujo (70 °C) durante 24 horas. Una vez completada la reacción, se lavó con salmuera (3 x 10 mL), se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL) y se separaron las fases. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel siguiendo la metodología descrita en la sección 2.2.4 [Appendino et al., 2001; Estrada Chavarría, 2016].

2.2.4. Sistema de elución de Cromatografía en Columna FLASH para la purificación de los productos de reacción.

Los productos que se obtuvieron en las reacciones llevadas a cabo en la sección 2.2.2 y 2.2.3 se purificaron mediante cromatografía en columna FLASH.

Condiciones:

- Fase estacionaria: Silica gel 60

- Fase móvil: hexano/acetato de etilo (60:40)

Se sembró el residuo obtenido en cada reacción y se eluyó con la fase móvil, se colectaron fracciones de 1 mL y se realizó un monitoreo por cromatografía en capa fina (sección **2.2.1.1**). Las fracciones que contenían el producto de interés se juntaron, se llevaron a sequedad y se analizaron por Resonancia Magnética Nuclear según la metodología descrita en la sección **2.2.5**.

2.2.5. Caracterización de los productos obtenidos en las reacciones realizadas con citlaltiriona y riolozatriona.

Los productos que se obtuvieron en las reacciones llevadas a cabo en la sección **2.2.2** y **2.2.3** se caracterizaron mediante distintas técnicas espectroscópicas y a través de la determinación de constantes físicas (ej. punto de fusión, rotación óptica), según el caso (Tabla III).

2.2.5.1. 1D NOESY Selectivo.

Los experimentos se realizaron a 298 K en un espectrómetro Bruker Avance III HD 400 MHz equipado con una sonda BBO 5 mm con un accesorio de gradientes en z. Los experimentos fueron registrados utilizando la secuencia de pulso *selnogp* de Bruker. Se empleó un tiempo D1 de 30 s, un tiempo de mezclado de 800 ms, un tiempo de adquisición de 4 s y un número de scans de 512 a una muestra desgasificada de los compuestos (7 mg del compuesto en 0.6 mL de CDCl₃).

Tabla III. Métodos de caracterización de los productos obtenidos en las reacciones realizadas con citlalitriona y riolozatriona.

Técnica	Equipo	Condiciones
Resonancia Magnética Nuclear	Espectrómetro de RMN 400 MHz Bruker® Avance III HD, equipado con una sonda BBO con gradientes de campo en z.	Se disolvieron 5 mg de cada compuesto en 0.6 mL de cloroformo deuterado (CDCl ₃) o metanol deuterado (MeOD) y se colocaron en un tubo de resonancia de 5 mm. Los espectros de 1D y 2D se registraron empleando las siguientes secuencias proporcionada por el software del fabricante: ¹ H-RMN (<i>zg30</i>), ¹³ C-RMN (<i>zgpg30</i>), DEPT (<i>deptsp135</i> y <i>deptsp90</i>), HSQC (<i>hsqcetgpsisp2.2</i>), HMBC (<i>hmbcgpndqf</i>), COSY (<i>cosygpppqf</i>) y NOESY (<i>noesygpph</i>). Los experimentos se realizaron a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos (δ) se reportaron en ppm, referidos a CDCl ₃ con δ 7.26 ppm para ¹ H y 77.16 ppm para ¹³ C, y a MeOD con δ 3.31 ppm para ¹ H y 49.00 para ¹³ C. Ventana espectral: ¹ H-RMN: 8012.8 Hz ¹³ C-RMN: 24038.4 Hz
Espectroscopía UV-Vis	Espectrofotómetro de UV-Vis, SCINCO® S-3100.	Se disolvió 1 mg de cada compuesto en CHCl ₃ o MeOH y se hicieron las diluciones necesarias para obtener un espectro adecuado. Se emplearon celdas de cuarzo de 1 mL y se registraron los espectros en un rango de 200-800 nm.
Espectroscopía de infrarrojo medio (FT-MIR)	FT-IR Perkin Elmer®, FRONTIER IRL-1280101.	Se empleo una celda de reflectancia totalmente atenuada (ATR) de selenuro de zinc, se colocaron 10 μ L del compuesto en solución (DCM o MeOH), sobre el cristal del ATR y se llevaron a sequedad con pistola de aire frío. Los espectros se registraron con 10 barridos en un intervalo de 4000 a 650 cm ⁻¹ a 21 °C.
Espectrometría de masas de baja resolución (LRMS)	Espectrómetro de masas, The MStation JMS-700.	Se realizaron en el Instituto de Química de la UNAM. Modo de ionización: EI+ Inyección directa. Rango <i>m/z</i> : 0-550
Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS)	Espectrómetro de masas Jeol modelo AccuTOF JMS-T100LC.	Se realizaron en el Instituto de Química de la UNAM. Modo de ionización EI+ o ESI+ Tolerancia: 3 mmu. Inyección directa.
Difracción de rayos X	Difractómetro de Monocristal marca Bruker, modelo D8 Venture.	Se realizaron en el Instituto de Química de la UNAM. La interpretación de los resultados fue realizada por el Dr. Rubén A. Toscano. Los cristales se montaron en el goniómetro del difractómetro Bruker D8 Venture que funciona con radiación Cu K α (λ = 1.54178 Å). La recolección de datos, el refinamiento de celdas unitarias y el procesamiento de datos se llevaron a cabo con el programa APEX2.41. Las estructuras se resolvieron con SHELXS y se refinaron con SHELXL-2014 / 7.42. Las configuraciones absolutas se establecieron a partir de los efectos de dispersión anómalos. Las estructuras de cristal de rayos X depositaron en el Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC). Las vistas ORTEP de los compuestos se generaron con el software Mercury v4.1.3.
Polarimetría	Polarímetro PerkinElmer® 341.	Se empleó una celda de vidrio de 1 mL con un trayecto óptico de 10 cm. Se disolvieron 2 mg de cada compuesto en 1 mL de CHCl ₃ o MeOH, y se registró su rotación óptica a una longitud de onda de 589 nm.
Punto de fusión	Aparato Electrothermal.	En un capilar de vidrio se colocó una pequeña cantidad del compuesto pulverizado y se determinó su punto de fusión por duplicado.

2.2.6. Estudio teórico de las transformaciones químicas realizadas mediante métodos computacionales.

Todos los cálculos computacionales fueron llevados a cabo en el clúster de supercómputo “Miztli”, el cual se encuentra ubicado en la Dirección General de Cómputo y Tecnologías de Información y Comunicación (DGTIC) de la UNAM. Se emplearon 16 procesadores y una memoria de 64 GB, para cada cálculo.

2.2.6.1. Optimización de la geometría de las estructuras.

Se realizó la optimización de la geometría de las estructuras de reactivos y productos con el nivel de teoría M06-2X/6-31+G(d,p) o M06-2X/6-311++G(2d,2p), según el caso. Se comprobó la naturaleza de los estados estacionarios o mínimos con el análisis de los modos normales de vibración, empleando los programas GAUSSIAN 09 [Frisch et al. 2013] y GAUSSVIEW.

2.2.6.2. Determinación de la Estructura de los Estados de Transición

Las estructuras de los estados de transición se determinaron con el programa GAUSSIAN 09 y GAUSSVIEW mediante el uso de las opciones TS, QST2 y QST3 con el nivel de teoría M06-2X/6-31+G(d,p). Se comprobó la naturaleza de los estados de transición con el análisis de los modos normales de vibración y con los cálculos de coordenada de reacción intrínseca (IRC).

2.2.6.3. Construcción de los Diagramas de Energía para las reacciones propuestas.

La energía electrónica calculada de los mínimos y estados de transición fueron corregidas con la energía de punto cero (Zero-point energy). Se calculó la energía relativa de cada reacción y se llevó a cabo la construcción de los diagramas.

2.2.6.4. Cálculo de densidades electrónicas.

El cálculo de las densidades electrónicas teóricas se llevó a cabo en el software AIMAll v13.11.04 [Keith, 2013].

2.2.6.5. Análisis de Natural Bond Orbital (NBO)

El análisis NBO se realizó con la versión 3.1 incorporada en Gaussian 09 [Glendening et al., 2003; Frisch et al. 2013].

2.2.7. Evaluación de la actividad citotóxica y antiherpética contra VHS-1, de los derivados obtenidos.

Estos ensayos fueron realizados por el Dr. David A. Silva Mares del departamento de Química Analítica de la Facultad de Medicina, U. A. N. L.

2.2.7.1. Determinación de la actividad citotóxica (CC₅₀).

La viabilidad celular se determinó mediante el método de MTT. Los compuestos fueron examinados para su toxicidad en la línea celular Vero a concentraciones de 62, 125, 250, 500, 1000, and 2000 µg/mL. Después de 3 días de incubación, la viabilidad celular fue determinada adicionando 10 µL de una solución de 5 mg/mL de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT). La concentración citotóxica media (CC₅₀) fue determinada como la concentración del compuesto requerida para reducir la viabilidad celular en un 50%, tomando como 100% el control de células sin tratamiento. Los experimentos fueron llevados a cabo por triplicado para cada compuesto.

2.2.7.2. Determinación de la actividad antiherpética contra VHS-1 (IC₅₀).

La actividad antiherpética *in vitro* contra VHS-1 se determinó mediante el ensayo de reducción de placas virales. Se sembraron 1x10⁵ células Vero por pocillo en placas de 24 pozos y se incubaron con 25 UFP de VHS-1 durante 1 h a 37 °C. Posteriormente, el sobrenadante se desechó y se agregó medio DMEM suplementado con 1% DMSO y 0.32% de IgG. Para cada compuesto se probaron concentraciones de 16, 31, 62, 125, 250, and 500 µg/mL. Las células se incubaron durante 72 h. Finalmente, las células se fijaron con metanol y se tiñeron con Giemsa. Para cada ensayo se empleó un control negativo (mock) y un control positivo (aciclovir). Todos los ensayos fueron llevados a cabo por

triplicado. La actividad antiherpética se expresó como la concentración inhibitoria media (IC₅₀).

2.2.7.3. Determinación del Índice de Selectividad (IS).

La determinación del índice de selectividad se realizó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de selectividad} = \text{CC}_{50} / \text{IC}_{50}$$

CAPÍTULO 3

RESULTADOS

3.1. Obtención y caracterización de citlaltiriona y riolozatriona a partir del extracto diclorometánico de la raíz de *Jatropha dioica*.

Se obtuvieron extractos en diclorometano de distintas colectas de 2 Kg de raíz de *Jatropha dioica*, de acuerdo la metodología descrita en la sección **2.2.1** para la purificación de 1 gramo de riolozatriona y 1 gramo de citlaltiriona. La pureza de los compuestos fue verificada mediante CCF, HPLC y ^1H -RMN por comparación con su respectivo compuesto puro de referencia, como se muestran en las figuras 6 a 9. Para la CCF, se utilizaron cromatofolios de sílica gel 60 y se eluyeron con hexano: acetato de etilo (6:4); los compuestos purificados mostraron el mismo R_f que los compuestos de referencia, siendo 0.46 para riolozatriona y 0.47 para citlaltiriona. Los compuestos purificados fueron empleados como materia prima en las reacciones de semi-síntesis mencionadas en las secciones **2.2.2** y **2.2.3**.

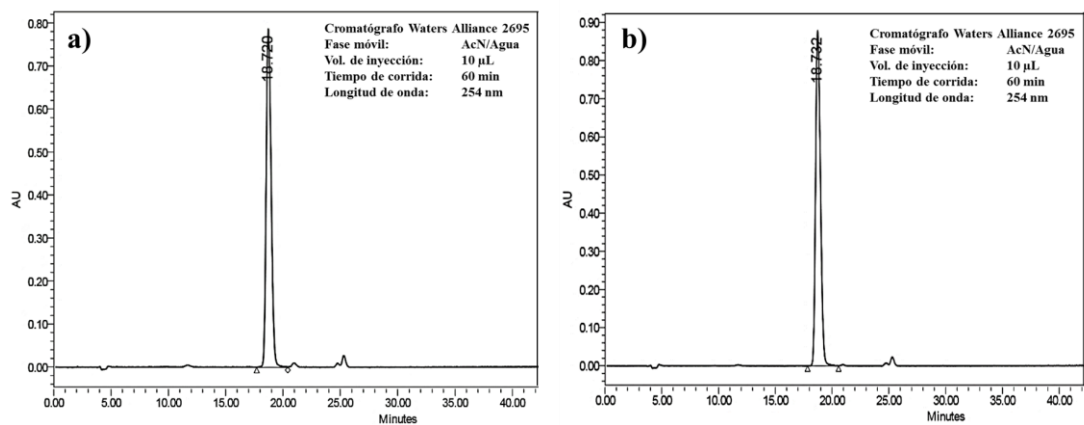


Figura 6. Cromatogramas CLAR-DAD: **a)** Citlalitriona de referencia; **b)** Citlalitriona purificada.

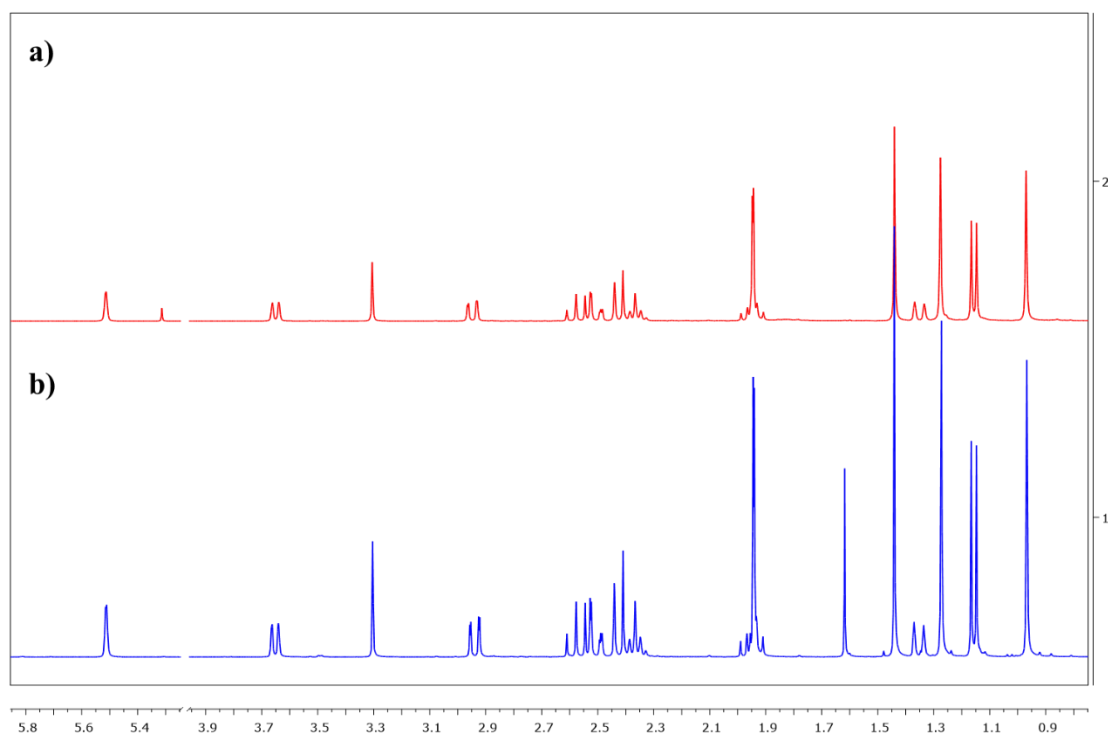


Figura 7. Comparación de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz). **a)** Citlalitriona de referencia; **b)** Citlalitriona purificada.

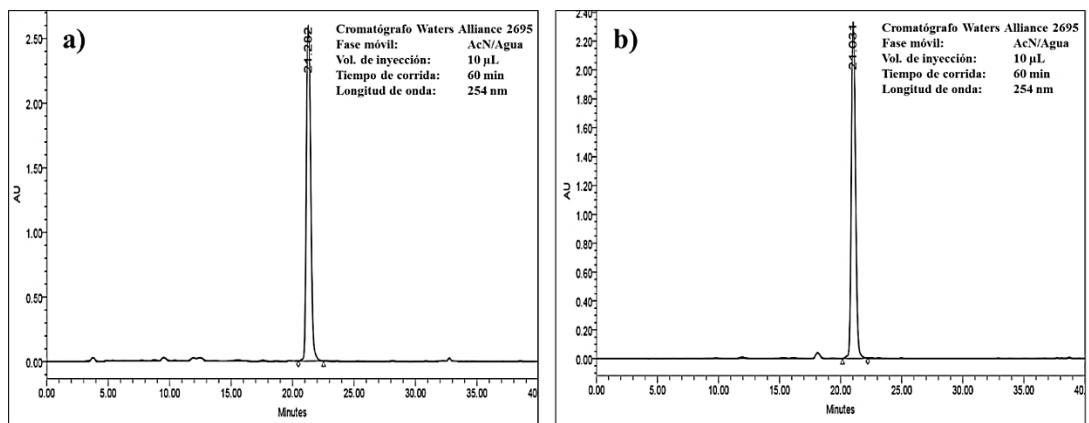


Figura 8. Cromatogramas CLAR-DAD: **a)** Rioloatriona de referencia; **b)** Rioloatriona purificada.

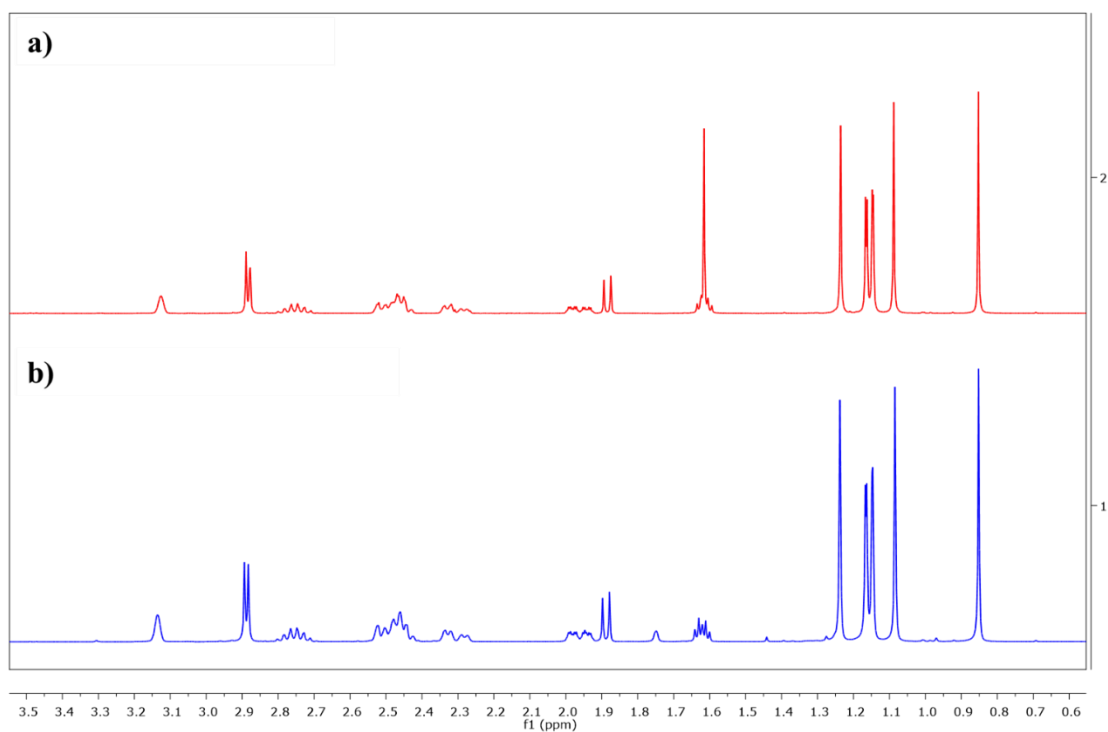


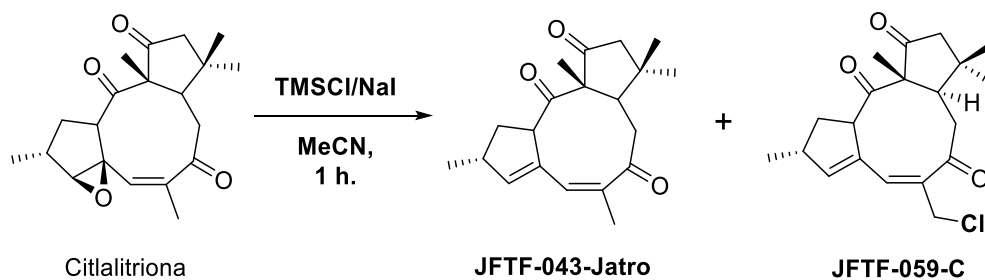
Figura 9. Comparación de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz). **a)** Rioloatriona purificada; **b)** Rioloatriona de referencia.

3.2. Transformación química de citlaltiriona en 9,13-ciclojatrofanos

3.2.1. Desoxigenación del epóxido de citlaltiriona

La reacción se llevó a cabo según la metodología descrita en la sección 2.2.2.1. Las condiciones de reacción y productos se muestran en el esquema 16. En la figura 10 se muestra el cromatograma en capa fina del crudo de reacción. En la tabla IV se muestran los porcentajes de rendimiento a diferentes temperaturas de reacción. A partir del crudo de reacción se lograron purificar dos productos nombrados JFTF-043-Jatro y JFTF-059-C, mediante cromatografía en columna de sílica gel.

Los productos purificados fueron caracterizados mediante Resonancia Magnética Nuclear y se realizó la comparación con espectros de jatrofatriona. Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se muestran en las figuras 11 a 14. El producto JFTF-043-Jatro fue identificado como jatrofatriona, mientras que para el compuesto JFTF-059-C se propuso una estructura preliminar, basada únicamente en los datos de RMN. Los espectros de 2D RMN (COSY, HSQC, HMBC y NOESY), se encuentran en la sección de **ANEXOS**.



(Esquema 16)

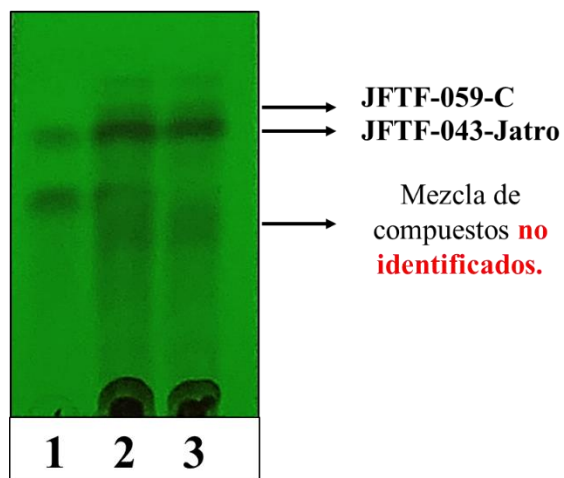


Figura 10. Cromatograma en capa fina: **1.** Citlaltiriona; **2.** Mezcla de citlaltiriona con crudo de reacción; **3.** Crudo de reacción.

Tabla IV. Rendimiento de los compuestos identificados a distintas temperaturas de reacción.

Compuesto	25 °C	70 °C
JFTF-043-Jatro	10%	25%
JFTF-059-C	5%	3%

Tabla V. Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-059-C.

Aspecto físico	Aceite color ámbar
Formula molecular	C ₂₀ H ₂₅ ClO ₃ (determinado con EM de baja resolución)
Peso molecular	348.87 g/mol
Masa exacta	348.15 g/mol
HRESIMS m/z [M+H]⁺	349.15621 (calc. para C ₂₀ H ₂₆ ClO ₃ 349.15705)
R_f (Hexano:Acetato de etilo, 6:4)	0.67
Punto de fusión	No Aplica
Rotación óptica	No Determinado
λ_{max}.	No Determinado

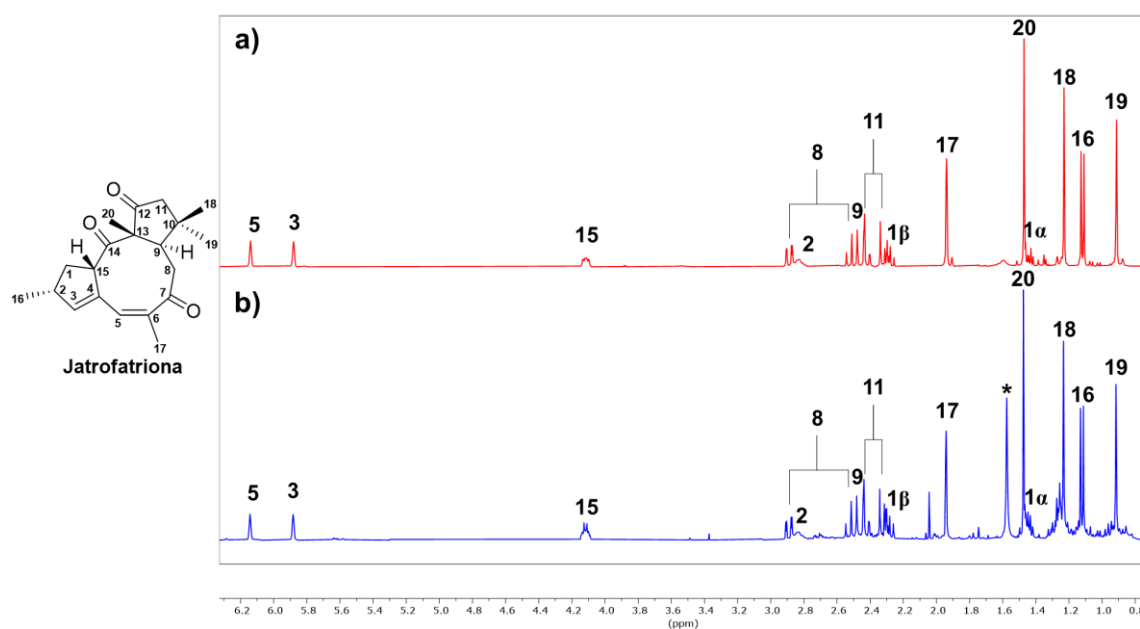


Figura 11. Comparación de los espectros de ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): **a)** Jatrophatriona de referencia; **b)** Producto de reacción JFTF-043-Jatro. Se indica con un asterisco (*) la señal de H₂O, presente en la muestra.

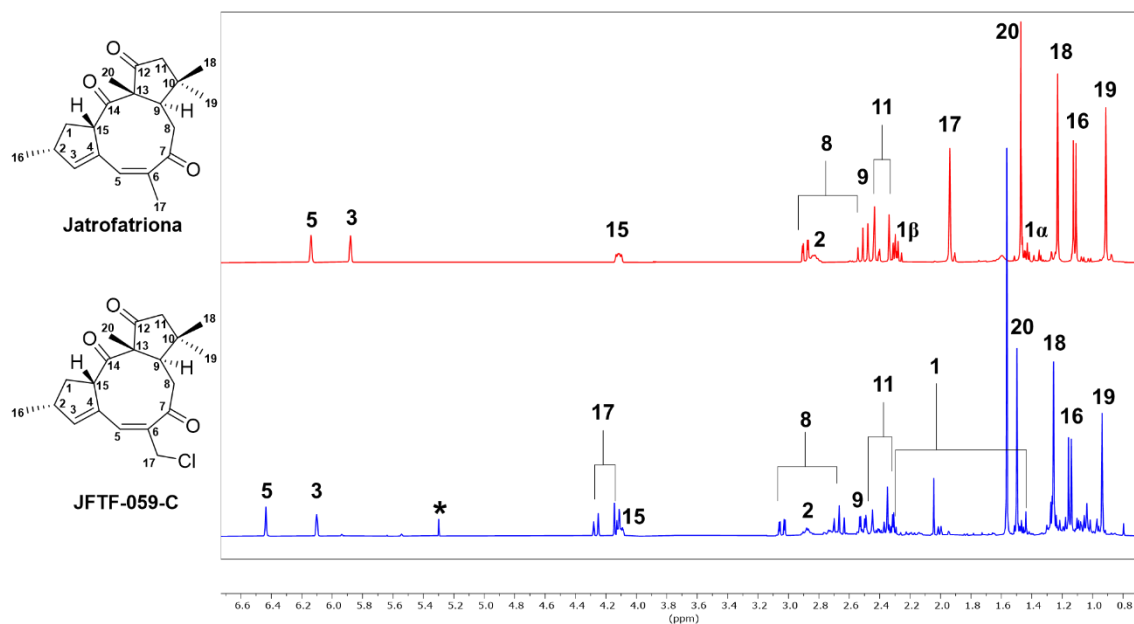


Figura 12. Comparación de los espectros de ^1H -RMN (CDCl₃, 400 MHz) de jatrophiona y el producto de reacción JFTF-059-C. Se indica con un asterisco (*) la señal correspondiente a una impureza.

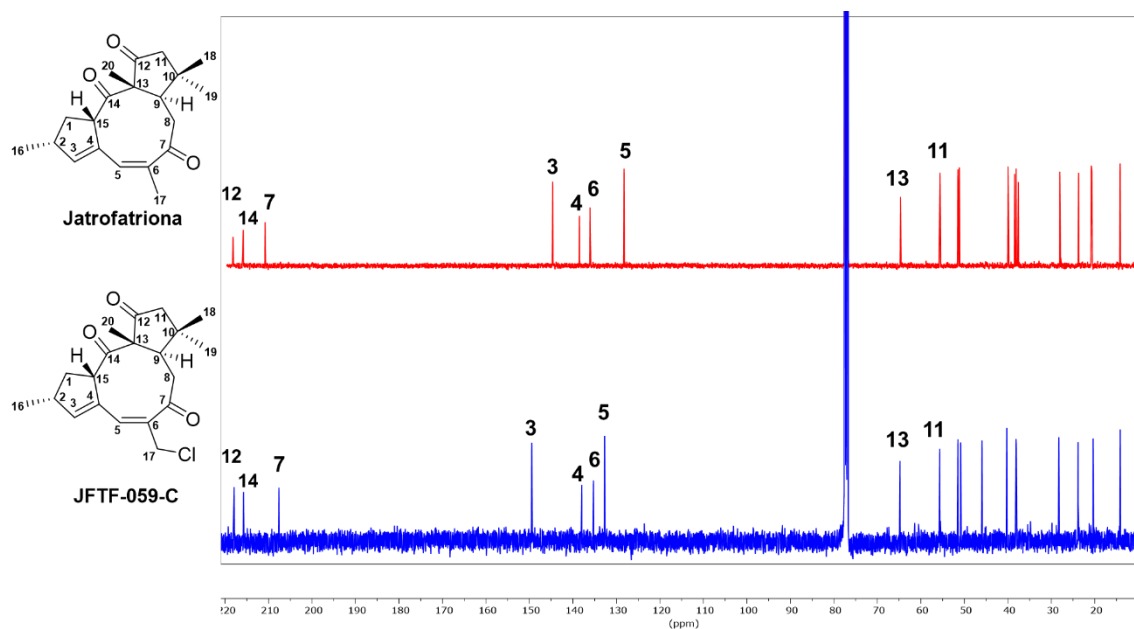


Figura 13. Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl₃, 100 MHz) de jatrophiona y el producto de reacción JFTF-059-C.

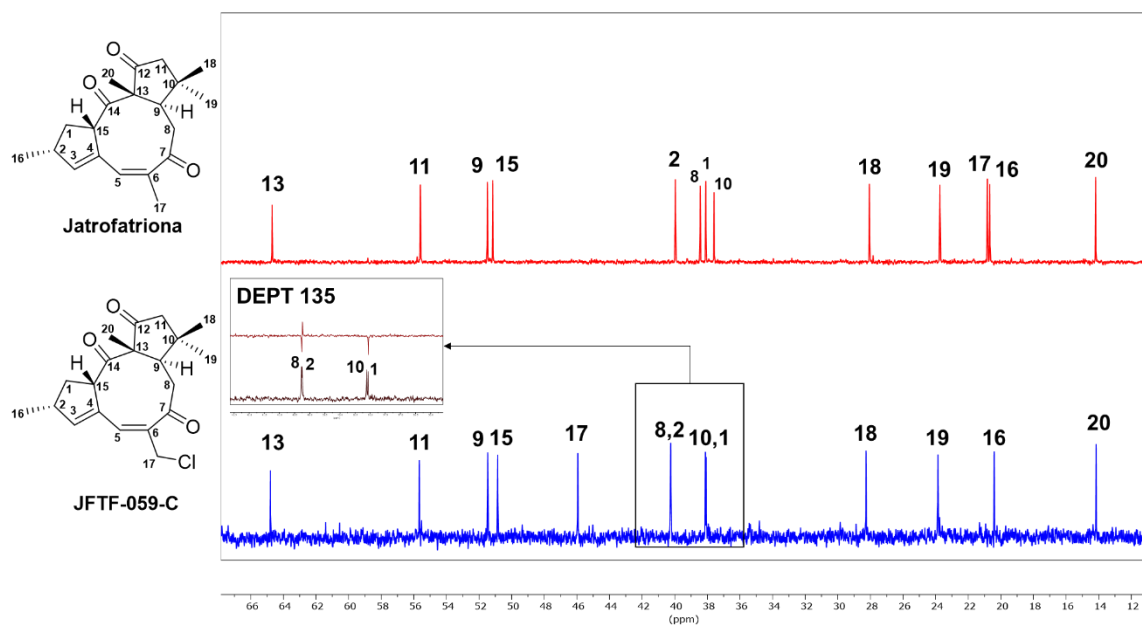


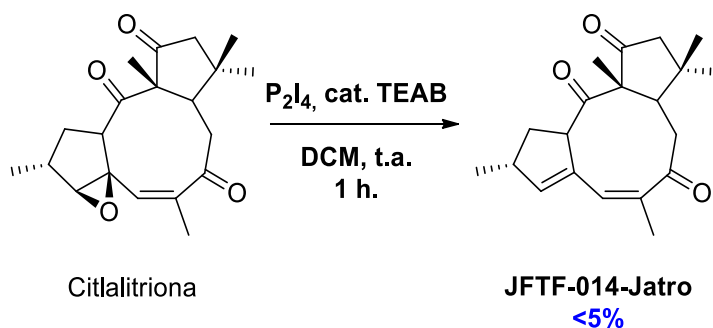
Figura 14. Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de jatrofatriona y el producto de reacción JFTF-059-C. Se muestra el espectro DEPT135 de la zona marcada con un recuadro.

3.2.2. Apertura del epóxido de citlalitriona.

a) Procedimiento 1

La reacción se llevó a cabo según la metodología descrita en la sección 2.2.2.2., inciso a. Las condiciones de reacción, producto y porcentaje de rendimiento se muestran en el esquema 17. En la figura 15 se muestra el cromatograma en capa fina del crudo de reacción, a partir del cual se logró purificar un producto nombrado JFTF-014-Jatro, mediante cromatografía en columna de sílica gel con un rendimiento menor al 5%.

El producto purificado fue caracterizado mediante Resonancia Magnética Nuclear y se realizó la comparación con los espectros de jatrofatriona. El espectro de ^1H -RMN se muestra en la figura 16. El producto fue identificado como jatrofatriona.



(Esquema 17)

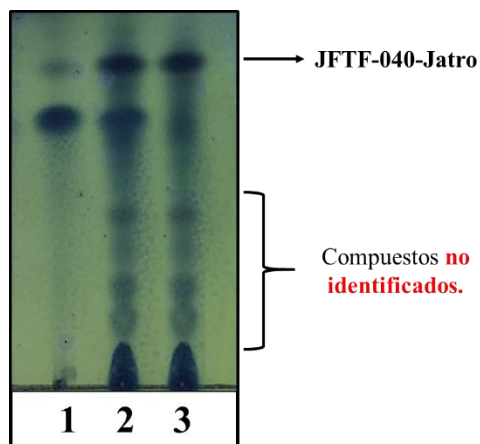


Figura 15. Cromatograma en capa fina: **1.** Citlaltiriona; **2.** Mezcla de citlaltiriona con crudo de reacción; **3.** Crudo de reacción.

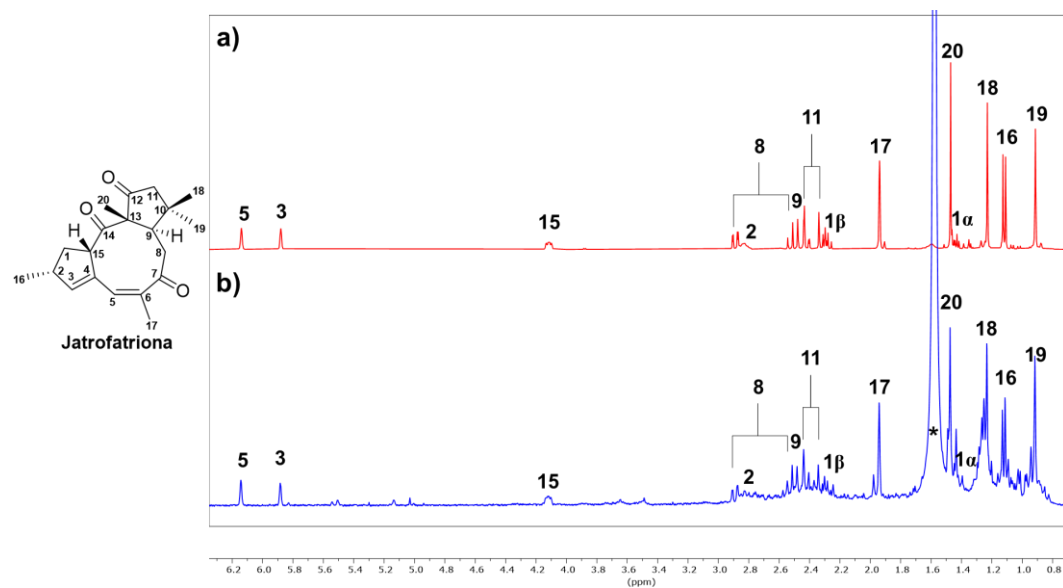
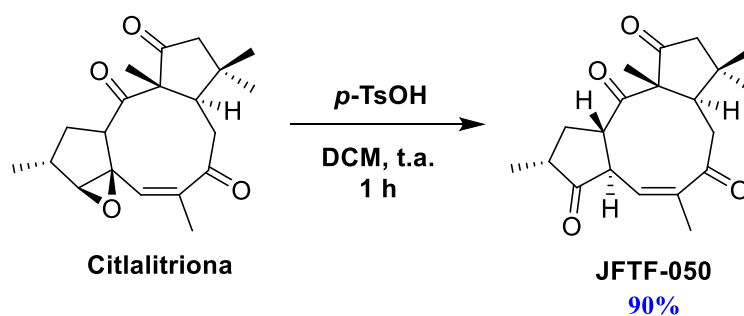


Figura 16. Comparación de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): **a)** Jatrophatriona de referencia; **b)** Producto de reacción JFTF-014-Jatro. Se indica con un asterisco (*) la señal H_2O , presente en la muestra.

b) Procedimiento 2

La segunda reacción se llevó a cabo según la metodología descrita en la sección **2.2.2.2.**, inciso **b**. Las condiciones de reacción, producto y porcentaje de rendimiento se muestran en el esquema 18. En la figura 17 se muestra el cromatograma en capa fina del crudo de reacción, a partir del cual se logró purificar un producto nombrado JFTF-050, mediante cromatografía en columna de sílica gel, con un rendimiento del 90%.

El producto purificado fue caracterizado según la metodología descrita en la sección **2.2.4** y los resultados se muestran en la tabla VI. Los espectros de ^1H -RMN se muestran en la figura 18 y los espectros de ^{13}C -RMN se muestran en las figuras 19 a 21. Los resultados de rayos X se muestran en la figura 22. Los espectros de 2D RMN (COSY, HSQC, HMBC y NOESY), UV-Vis, IR, MS y HRMS se encuentran en la sección de **ANEXOS**.



(Esquema 18)

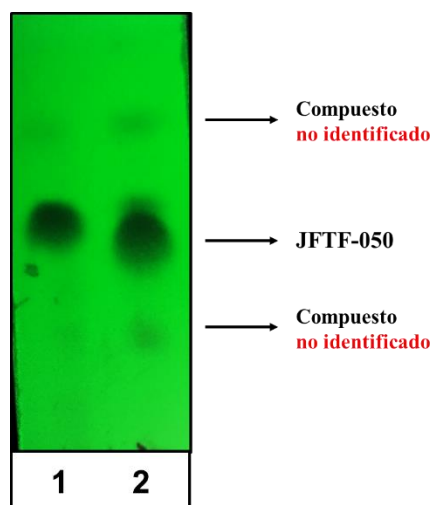


Figura 17. Cromatograma en capa fina: **1.** Citlaltiriona; **2.** Crudo de reacción.

Tabla VI. Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-050.

Aspecto físico	Sólido blanco
Formula molecular	$C_{20}H_{26}O_4$
Peso molecular	330.42 g/mol
Masa exacta	330.18 g/mol
HREIMS m/z [M]⁺	330.1845 (calc. para $C_{20}H_{26}O_4$ 330.1831)
R_f (Hexano:Acetato de etilo, 6:4)	0.46
Punto de fusión	162-164 °C
Rotación óptica	$[\alpha]_D^{25} = +50$ (c 0.2, $CHCl_3$)
λ_{max}. (MeOH)	219 nm

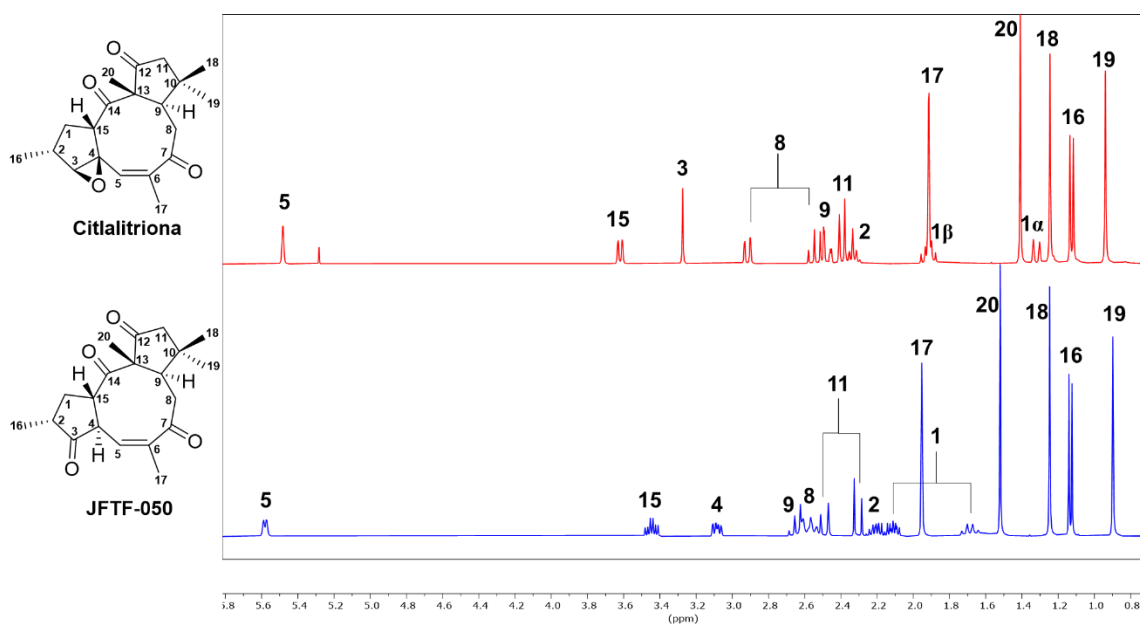


Figura 18. Comparación de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de citralitriona y el producto de reacción JFTF-050.

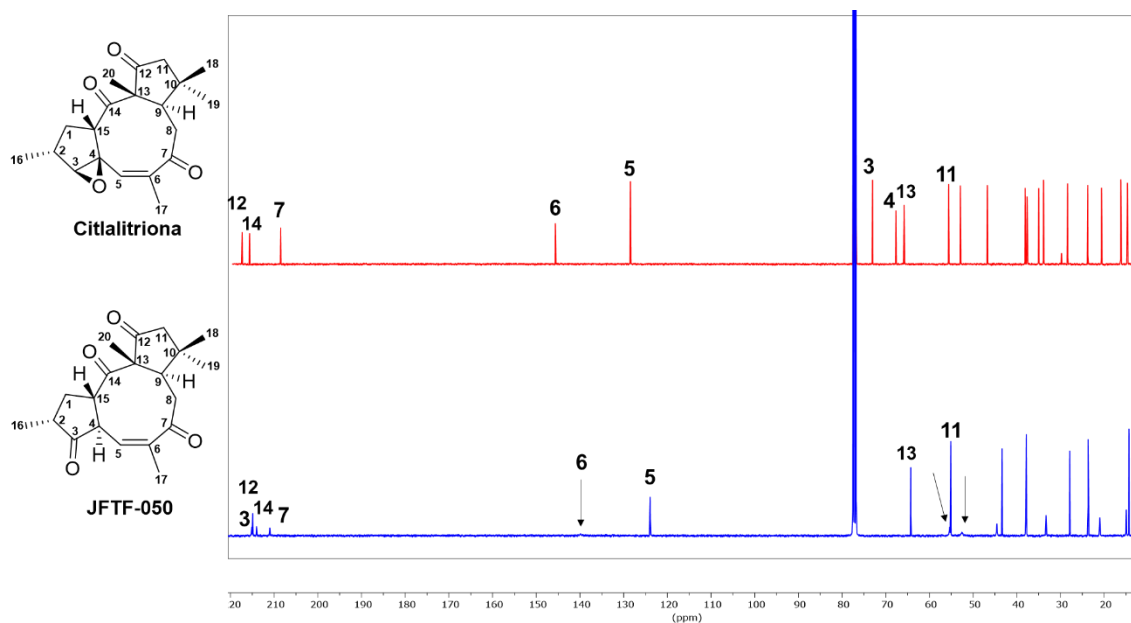


Figura 19. Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de citralitriona y el producto de reacción JFTF-050. Las flechas (↓) indican señales de carbonos que no se lograron relajar adecuadamente durante el experimento.

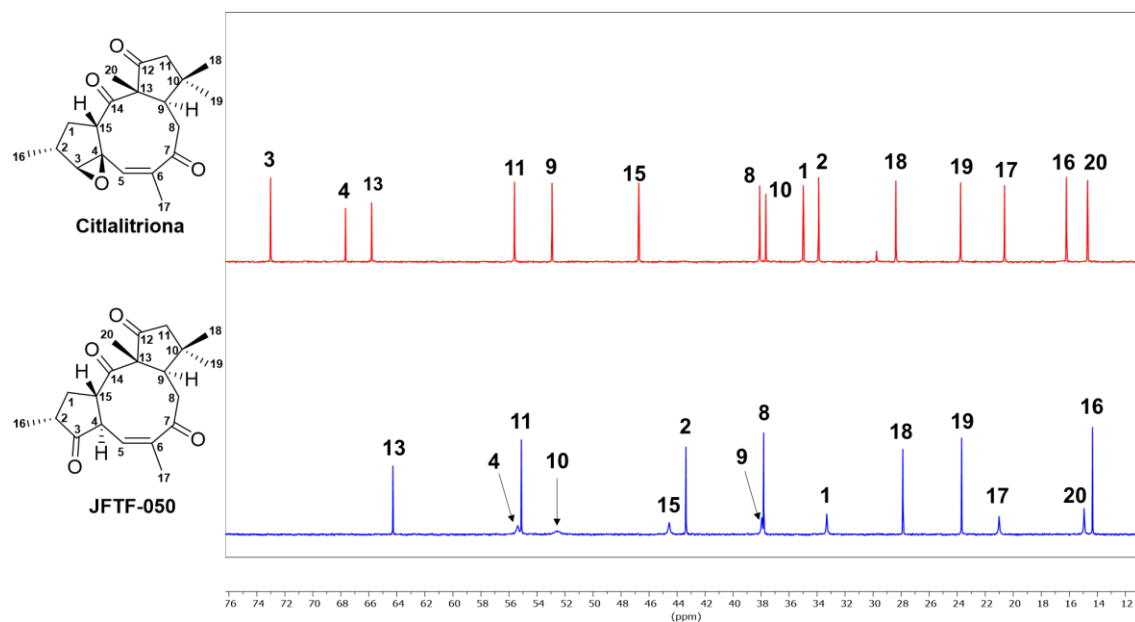


Figura 20. Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de citlaltitrona y el producto de reacción JFTF-050. Las flechas (\downarrow) indican señales de carbonos que no se lograron relajar adecuadamente durante el experimento.

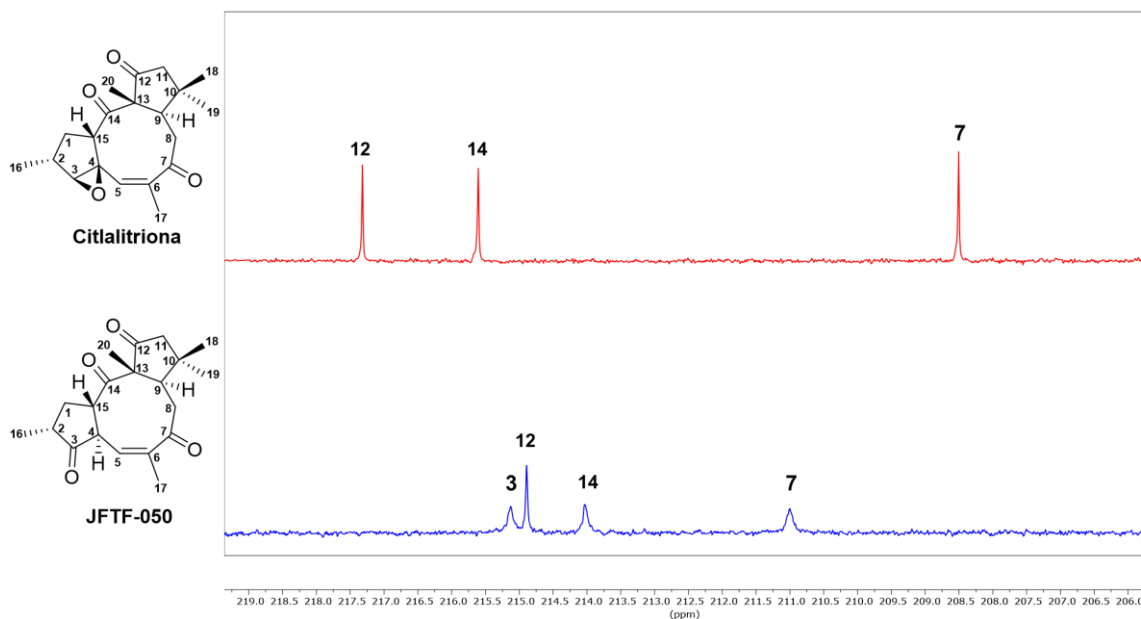


Figura 21. Comparación de la zona de grupos carbonilo de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de citlaltitrona y el producto de reacción JFTF-050.

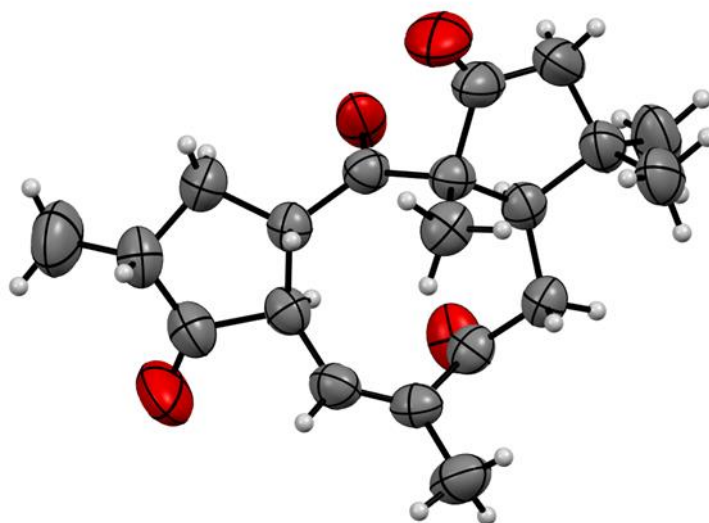


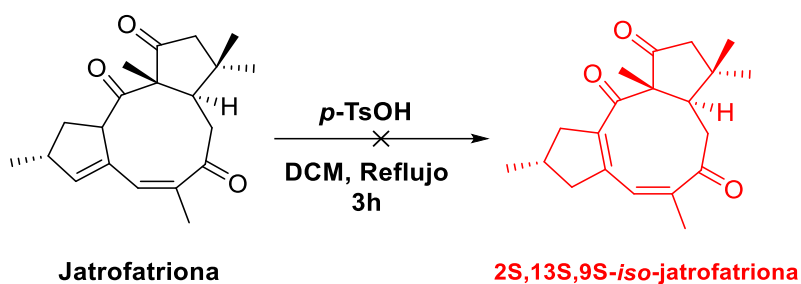
Figura 22. Vista ORTEP del compuesto JFTF-050 (con 50% de probabilidad).

Datos de cristalografía del compuesto JFTF-050: prismas incoloros, $C_{20}H_{26}O_4$, $M = 330.41$, ortorrómbico, tamaño del cristal = $0.362 \times 0.351 \times 0.276$ mm, $a = 10.8340(8)$ Å, $b = 11.5631(9)$ Å, $c = 14.8346(11)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1858.4(2)$ Å³, $T = 298(2)$ K, grupo espacial $P2_12_12_1$, $Z = 4$, $D_{\text{calcd}} = 1.181$ mg/m³, $\lambda(\text{Cu K}\alpha) = 1.54178$ Å, reflexiones colectadas = 39 926, reflexiones únicas = 3941 [$R(\text{int}) = 0.0413$]. Índices R finales para $I > 2\sigma(I)$: $R_1 = 0.0392$, $wR_2 = 0.1047$. Índices R para todos los datos: $R_1 = 0.0435$, $wR_2 = 0.1098$. Parámetro Flack = $-0.06(10)$. La figura 22 muestra el arreglo espacial de la molécula en el cristal.

3.2.3. Isomerización de la olefina-3,4 de jatrofatriona.

a) Procedimiento 1

La reacción (esquema 19) se llevó a cabo según la metodología descrita en la sección 2.2.2.3., inciso a. El crudo de reacción fue analizado mediante RMN y ningún cambio fue observado. El espectro de ^1H -RMN se muestra en la figura 23.



(Esquema 19)

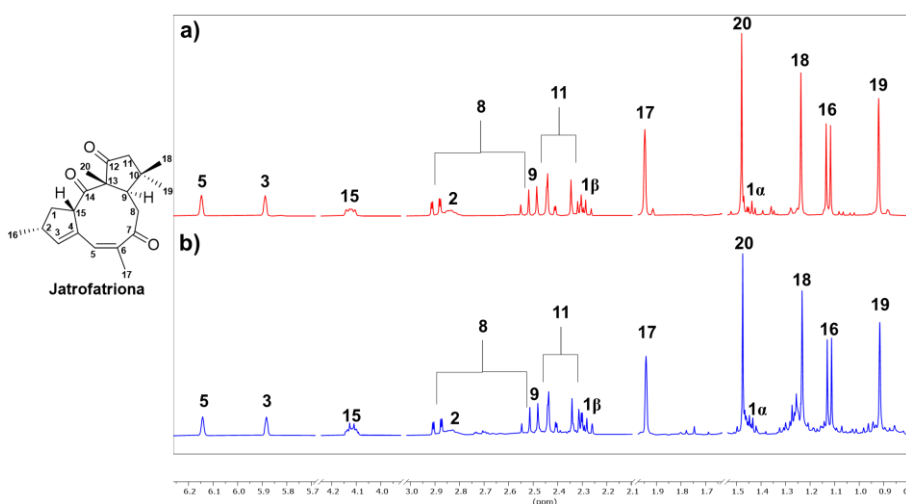
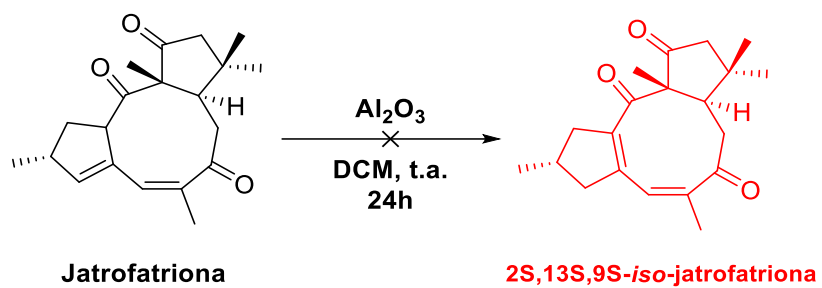


Figura 23. Comparación de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): **a)** Jatrofatriona de referencia; **b)** crudo de reacción JFTF-062.

b) Procedimiento 2

La reacción (esquema 20) se llevó a cabo según la metodología descrita en la sección 2.2.2.3., inciso b. El crudo de reacción fue analizado mediante RMN y ningún cambio fue observado.



(Esquema 20)

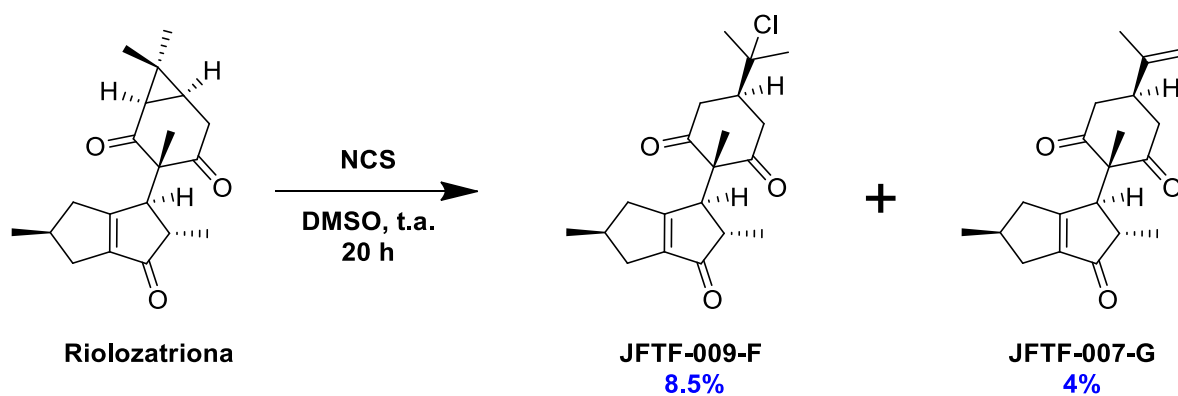
3.3. Transformación química de riolozatriona en compuestos de tipo secoriolozano

3.3.1. Cloración de riolozatriona.

a) Procedimiento 1

La primera reacción se llevó a cabo según la metodología descrita en la sección **2.2.3.1.**, inciso **a.** Las condiciones de reacción, productos y porcentajes de rendimiento se muestran en el esquema 21. En la figura 24 se muestra el cromatograma en capa fina del crudo de reacción. A partir del crudo de reacción se lograron purificar dos productos nombrados JFTF-007-G y JFTF-009-F, mediante cromatografía en columna de sílica gel.

Los productos purificados fueron caracterizados según la metodología descrita en la sección **2.2.4** y los resultados se muestran en las tablas VII y VIII. Los espectros de ^1H -RMN se muestran en las figuras 25 y 28. Los espectros de ^{13}C -RMN se muestran en las figuras 26, 27, 29 y 30. Los espectros de 2D RMN (COSY, HSQC, HMBC y NOESY), UV-Vis, IR, MS y HRMS se encuentran en la sección de **ANEXOS**.



(Esquema 21)

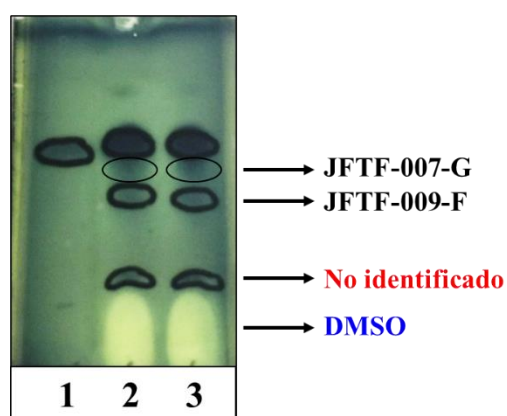


Figura 24. Cromatograma en capa fina: 1. Rioloatriona; 2. Mezcla de rioloatriona con crudo de reacción; 3. Crudo de reacción.

Tabla VII. Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-007-G.

Aspecto físico	Aceite amarillo pálido
Formula molecular	C ₂₀ H ₂₆ O ₃
Peso molecular	314.42 g/mol
Masa exacta	314.19 g/mol
HREIMS m/z [M]⁺	314.1885 (calc. para C ₂₀ H ₂₆ O ₃ 314.1882)
R_f (Hexano:Acetato de etilo, 6:4)	0.38
Punto de fusión	No Aplica
Rotación óptica	[α] _D ²⁵ = -2.5 (c 0.2, CHCl ₃)
λ_{max}. (MeOH)	245 nm

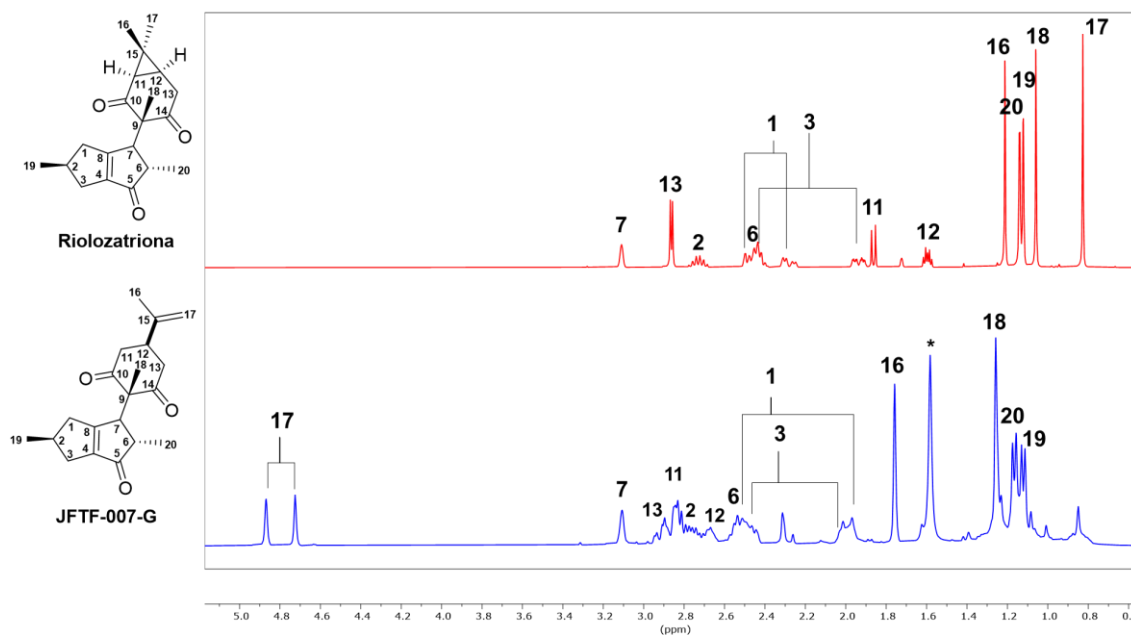


Figura 25. Comparación de los espectros de ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-007-G. Se indica con un asterisco (*) la señal de H₂O, presente en la muestra.

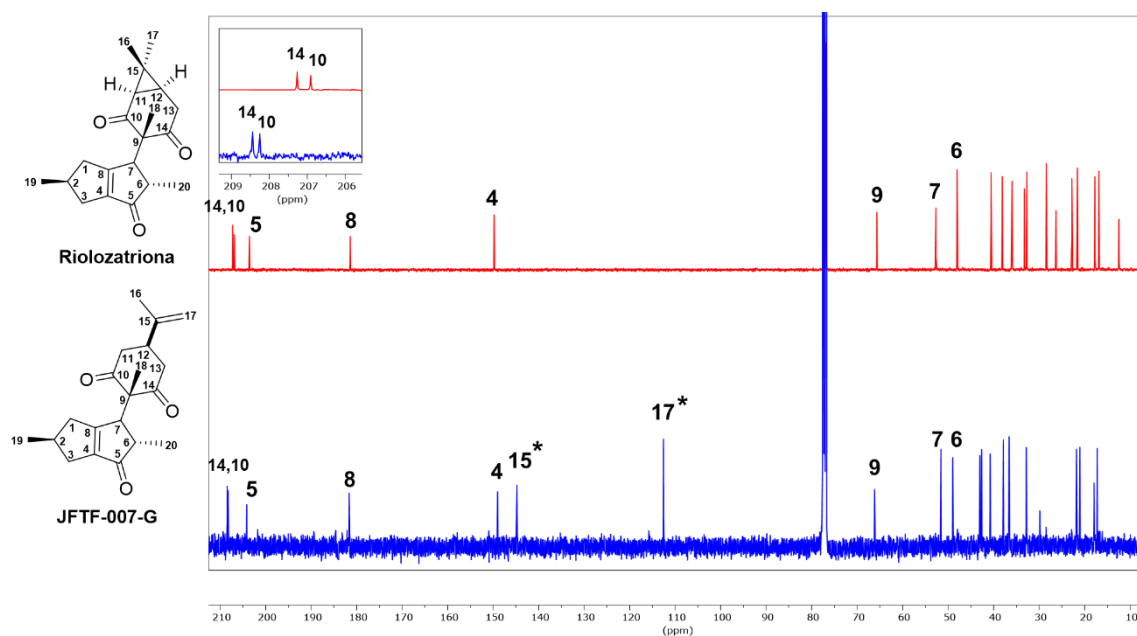


Figura 26. Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl₃, 100 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-007-G. Se indica con un asterisco (*) las señales de los carbonos de la olefina terminal formada.

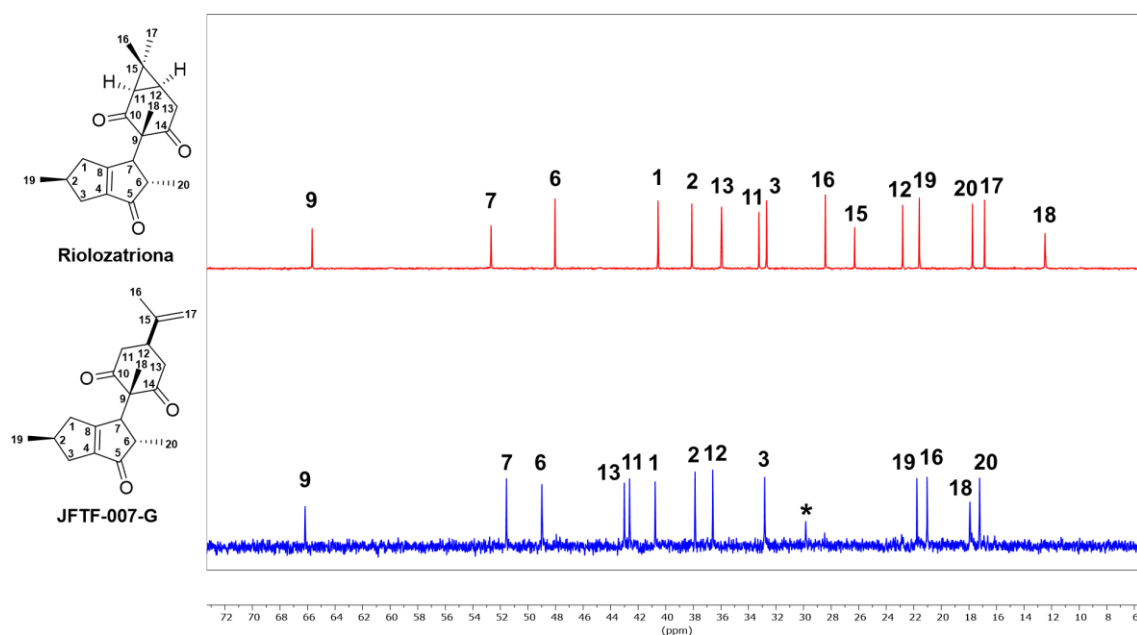


Figura 27. Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl₃, 100 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-009-F. Se indica con un asterisco (*) señal correspondiente a una impureza.

Tabla VIII. Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-009-F.

Aspecto físico	Sólido blanco
Formula molecular	C ₂₀ H ₂₇ ClO ₃
Peso molecular	350.88 g/mol
Masa exacta	350.16 g/mol
HRESIMS m/z [M+H]⁺	351.17181 (calc. para C ₂₀ H ₂₈ ClO ₃ 351.17270)
R_f (Hexano:Acetato de etilo, 6:4)	0.32
Punto de fusión	147-149 °C
Rotación óptica	[α] _D ²⁵ = -10 (c 0.2, CHCl ₃)
λ_{max}. (MeOH)	247 nm

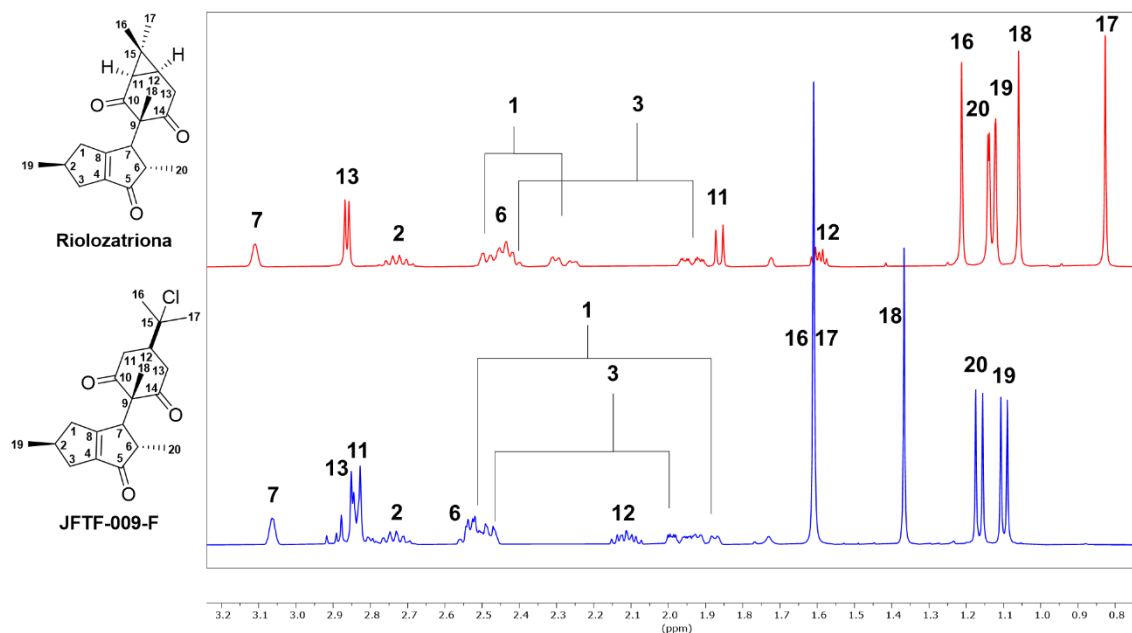


Figura 28. Comparación de los espectros de ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-009-F.

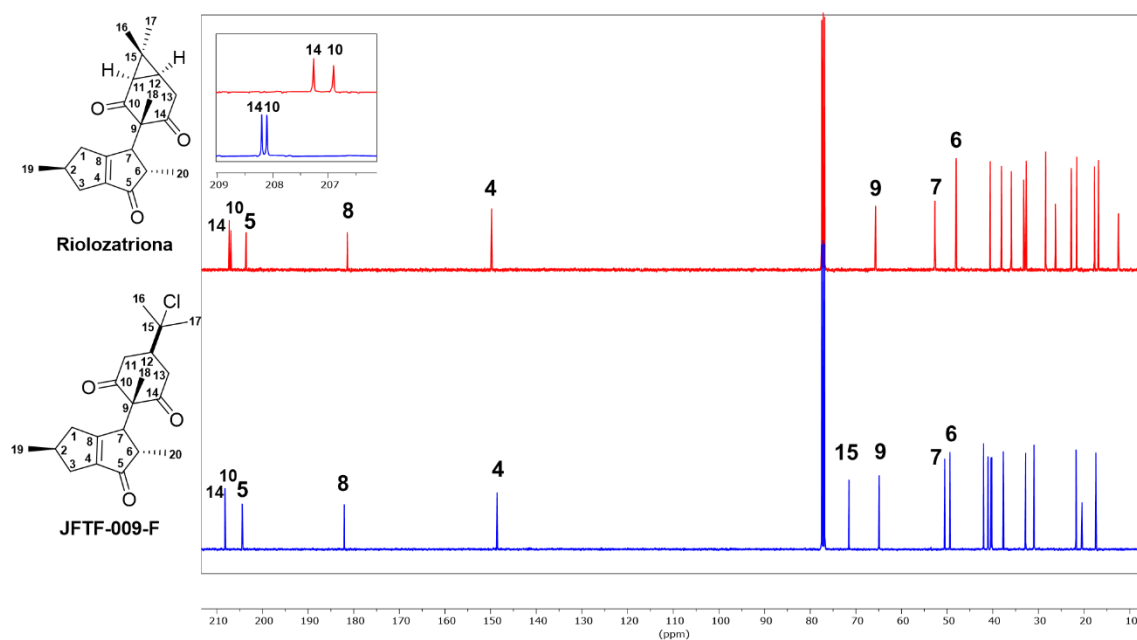


Figura 29. Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl₃, 100 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-009-F.

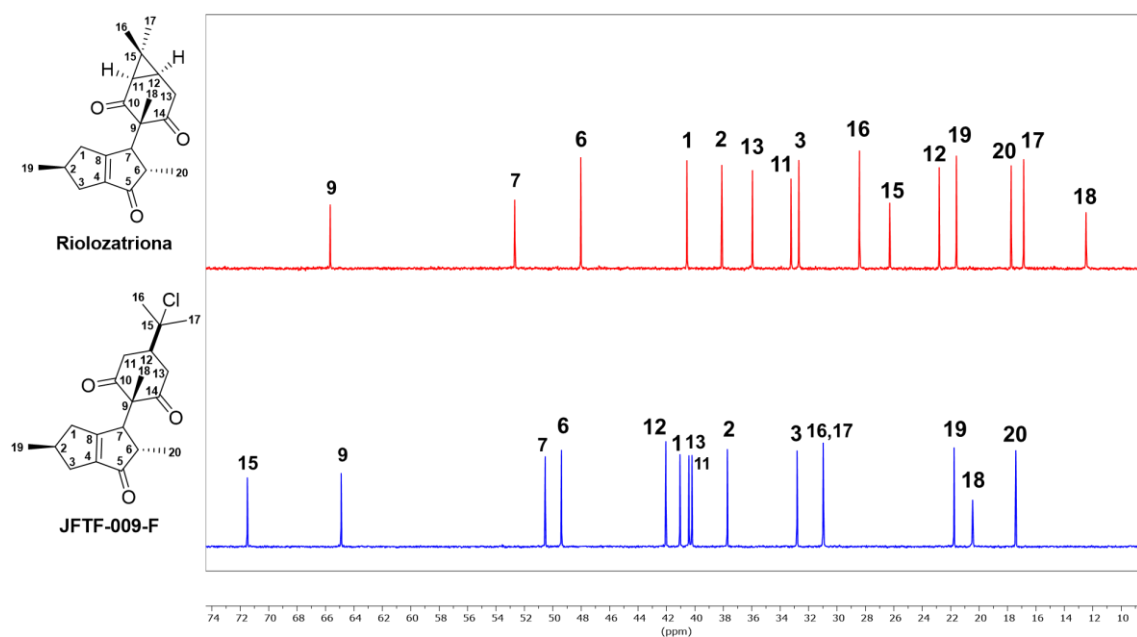
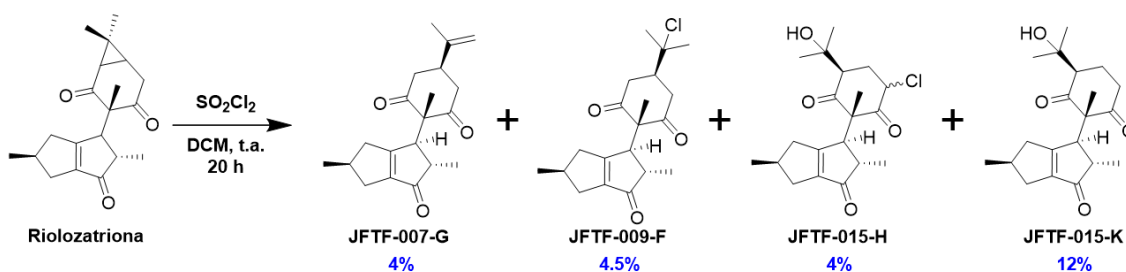


Figura 30. Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl₃, 100 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-009-F.

b) Procedimiento 2

La segunda reacción se llevó a cabo según la metodología descrita en la sección 2.2.3.1., inciso **b**. Las condiciones de reacción, productos y porcentajes de rendimiento se muestran en el esquema 22. En la figura 31 se muestra el cromatograma en capa fina del crudo de reacción. A partir del crudo de reacción se lograron purificar 4 productos: 2 identificados como JFTF-007-G, JFTF-009-F; y 2 compuestos nuevos nombrados JFTF-015-H y JFTF-015-K, mediante cromatografía en columna de sílica gel.

Los productos purificados fueron caracterizados según la metodología descrita en la sección 2.2.4 y los resultados se muestran en las tablas IX y X. Los espectros de ^1H -RMN se muestran en las figuras 32 y 35. Los espectros de ^{13}C -RMN se muestran en las figuras 33, 34, 36 y 37. Los espectros de 2D RMN (COSY, HSQC, HMBC y NOESY), UV-Vis, IR, MS y HRMS se encuentran en la sección de **ANEXOS**.



(Esquema 22)

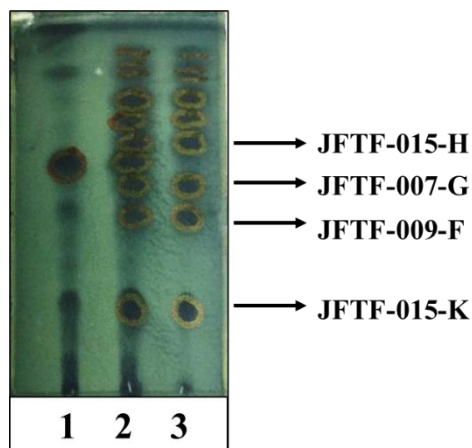


Figura 31. Cromatograma en capa fina: **1.** Rioloatriona; **2.** Mezcla de rioloatriona con crudo de reacción; **3.** Crudo de reacción.

Tabla IX. Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-015-H

Aspecto físico	Aceite amarillo pálido
Formula molecular	$C_{20}H_{27}ClO_4$
Peso molecular	366.88 g/mol
Masa exacta	366.16 g/mol
HRESIMS m/z $[M+H]^+$	367.16611 (calc. para $C_{20}H_{28}ClO_4$ 367.16761)
R_f (Hexano:Acetato de etilo, 6:4)	0.56
Punto de fusión	No Aplica
Rotación óptica	No Determinado.
λ_{max}.	No Determinado

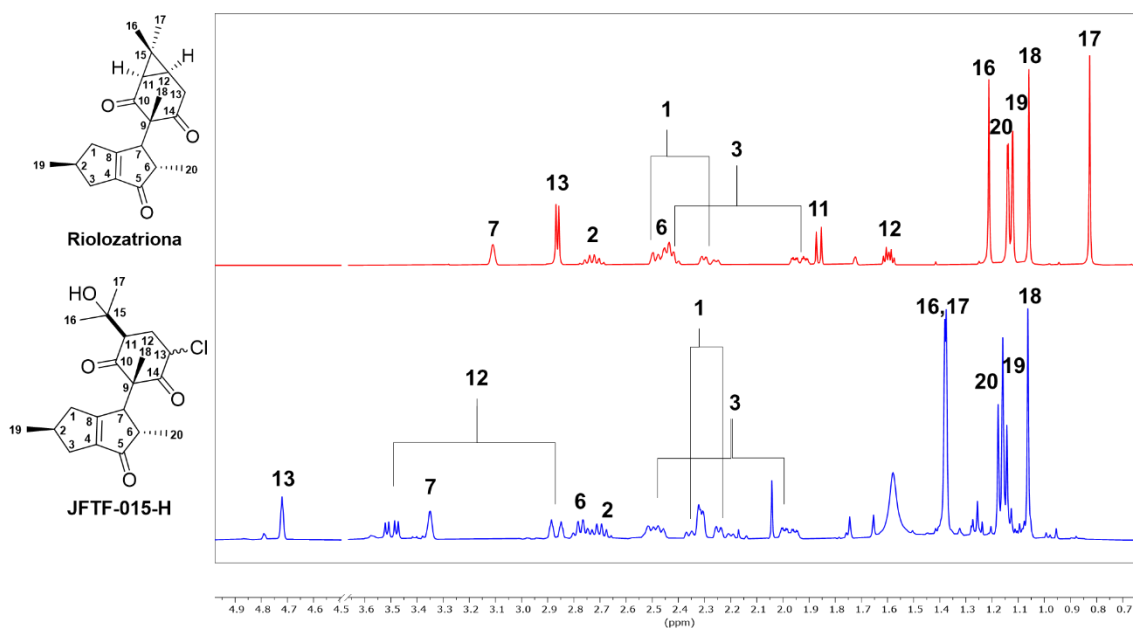


Figura 32. Comparación de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-015-H.

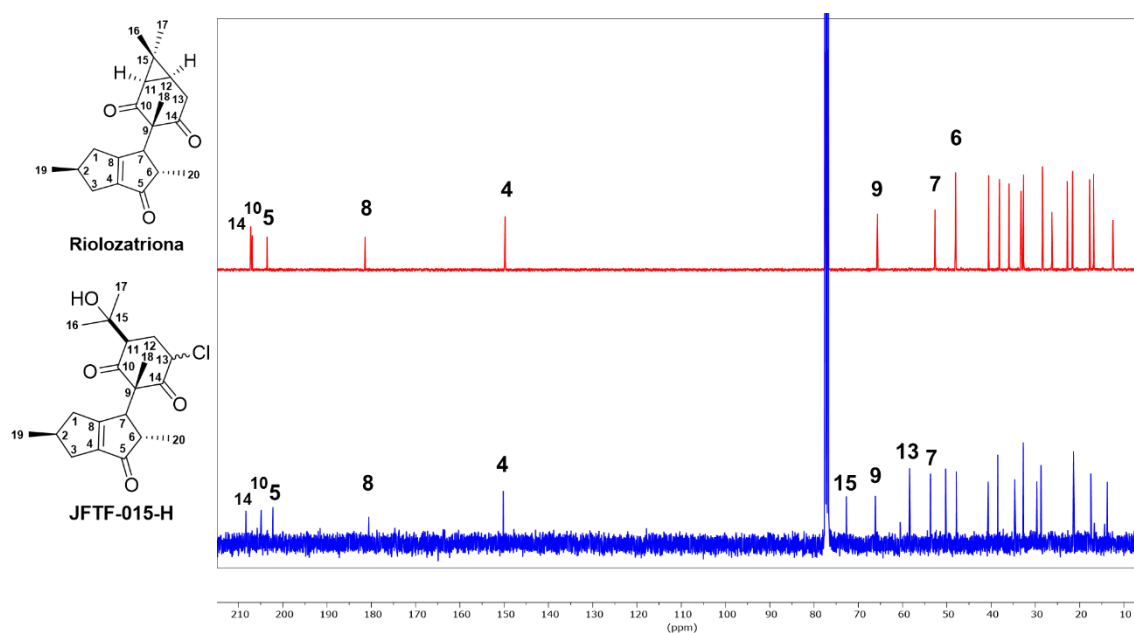


Figura 33. Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-015-H.

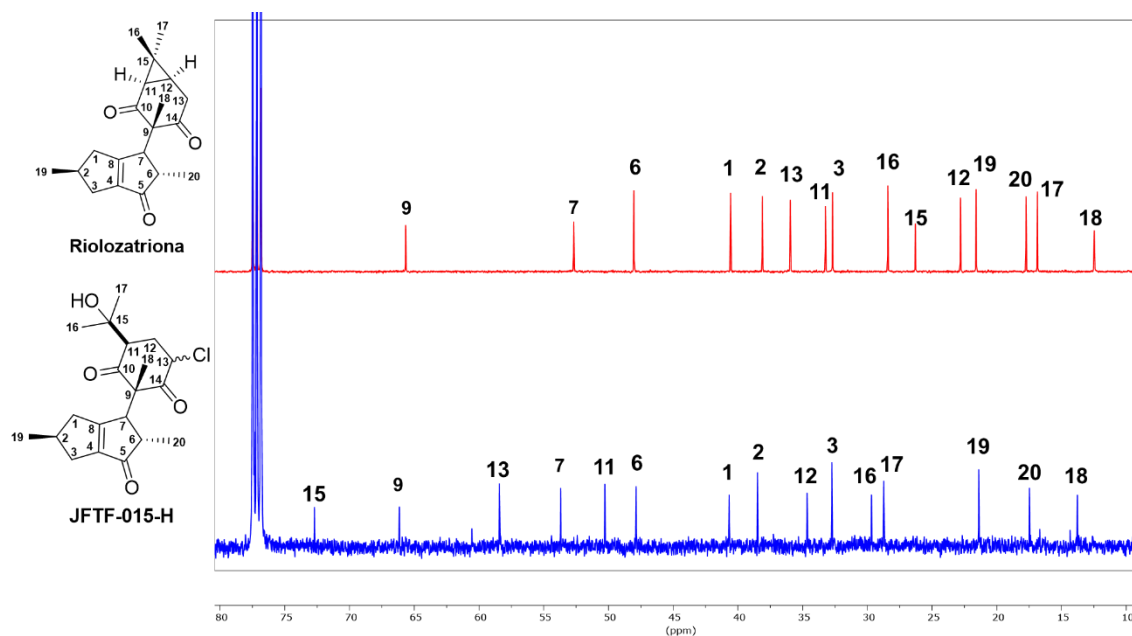


Figura 34. Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-015-H.

Tabla X. Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-015-K.

Aspecto físico	Sólido blanco
Formula molecular	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$
Peso molecular	332.43 g/mol
Masa exacta	332.20 g/mol
HRESIMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	333.20519 (calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_4$ 333.20658)
R_f (Hexano:Acetato de etilo, 6:4)	0.14
Punto de fusión	117-119 $^\circ\text{C}$
Rotación óptica	$[\alpha]_D^{25} = +2$ (c 0.2, CHCl_3)
λ_{max} (MeOH)	216 nm, 245 nm

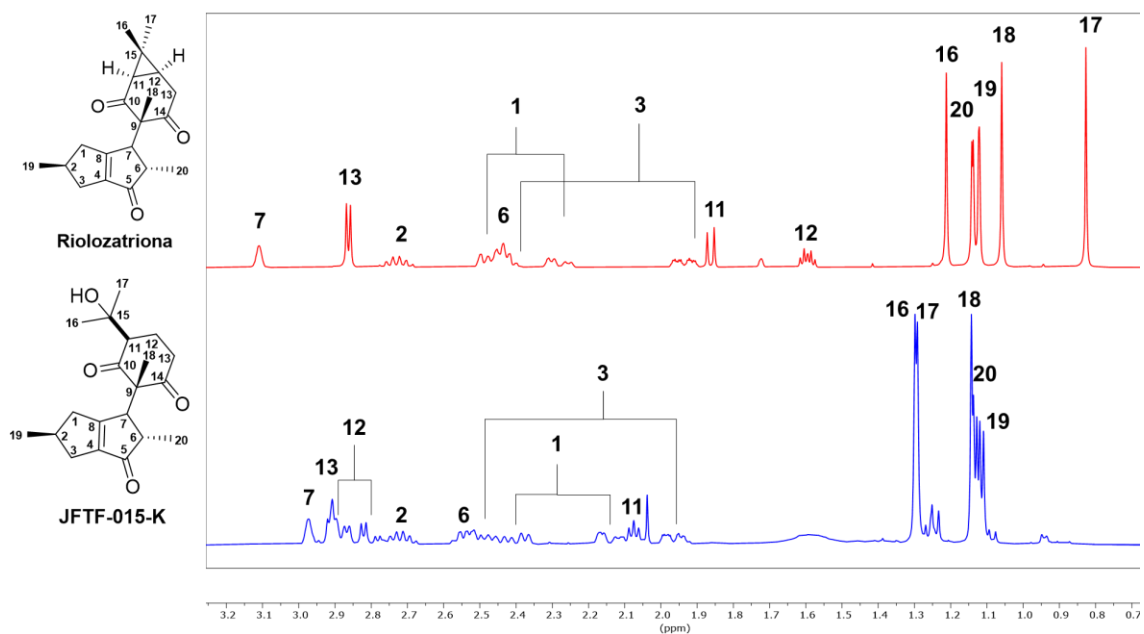


Figura 35. Comparación de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-015-K.

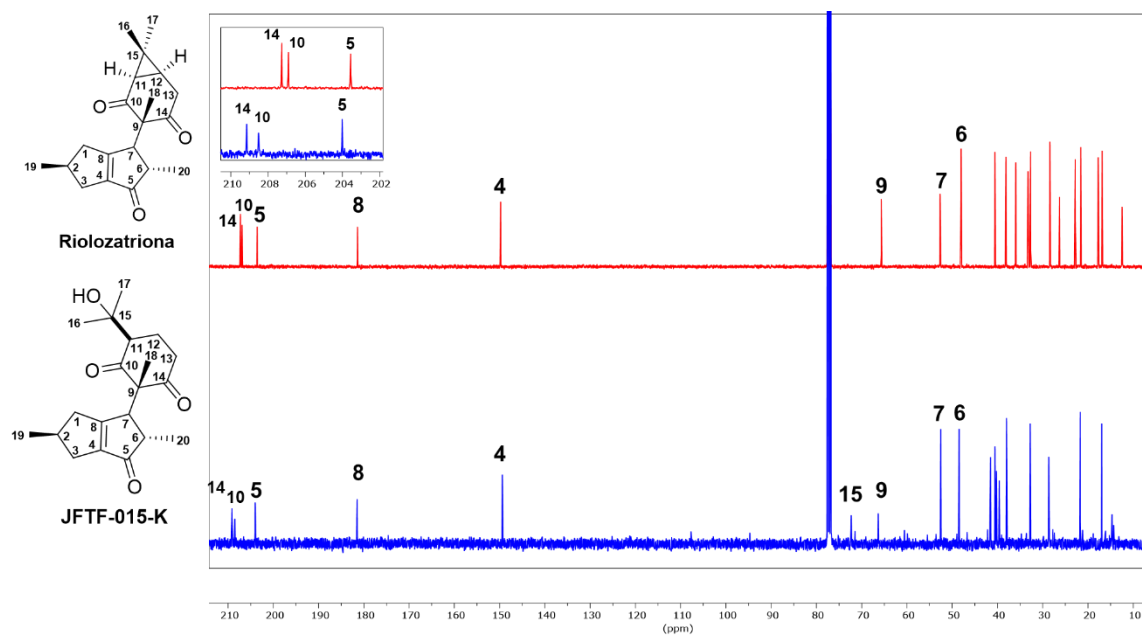


Figura 36. Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-015-K.

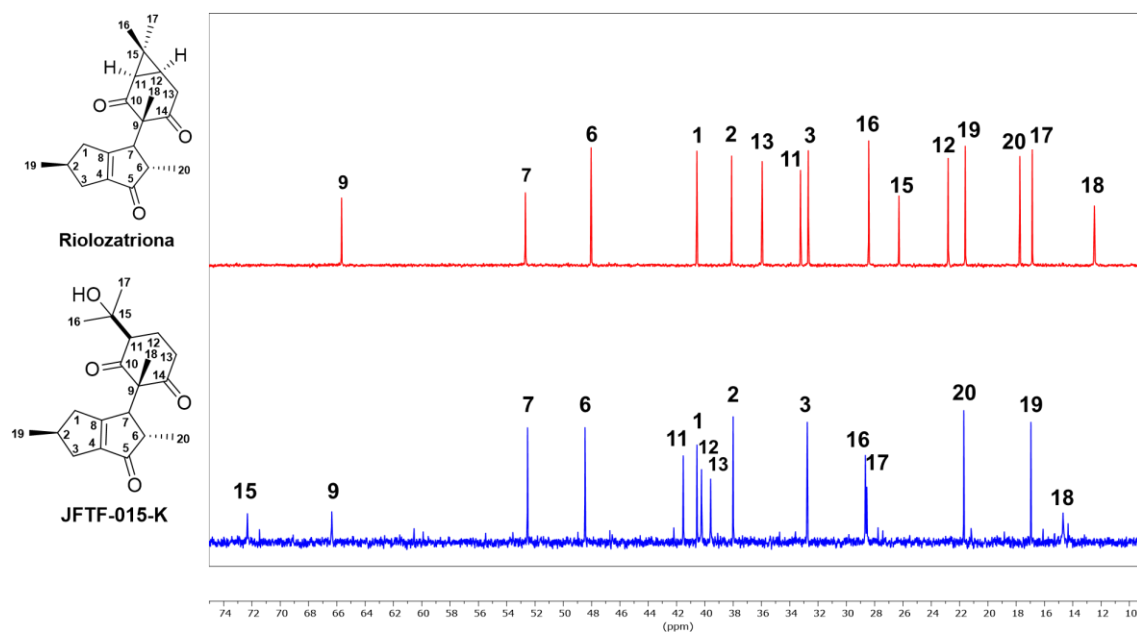
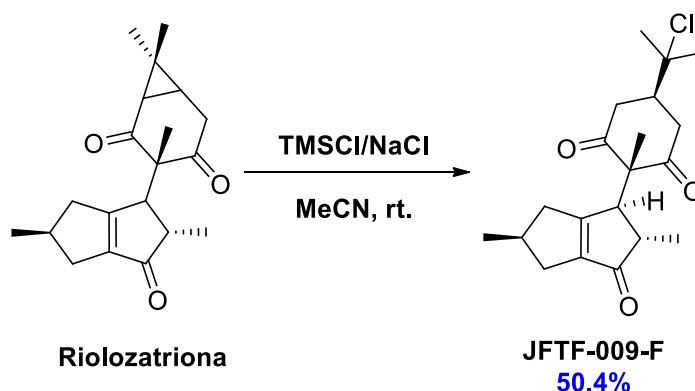


Figura 37. Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-015-K.

c) Procedimiento 3

La tercera reacción se llevó a cabo según la metodología descrita en la sección 2.2.3.1., inciso c. Las condiciones de reacción, productos y porcentajes de rendimiento se muestran en el esquema 23. En la figura 38 se muestra el cromatograma en capa fina del crudo de reacción. A partir del crudo de reacción se logró purificar un producto mediante cromatografía en columna de sílica gel.

El producto purificado fue caracterizado mediante Resonancia Magnética Nuclear. El producto fue identificado como JFTF-009-F, previamente descrito en la sección 3.3.1 inciso a.



(Esquema 23)

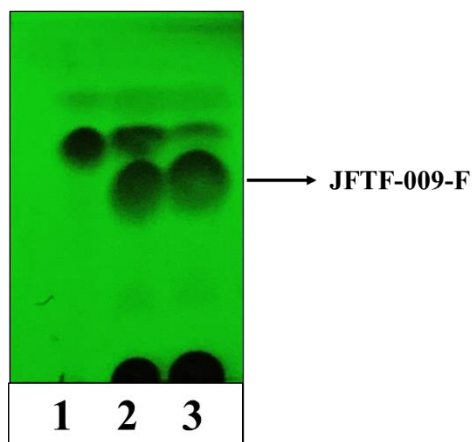


Figura 38. Cromatograma en capa fina: **1.** Rioloatriona; **2.** Mezcla de rioloatriona con crudo de reacción; **3.** Crudo de reacción.

En la tabla XI se muestran un resumen de los productos de reacción y los rendimientos en porcentaje de los distintos procedimientos empleados para la cloración de rioloatriona.

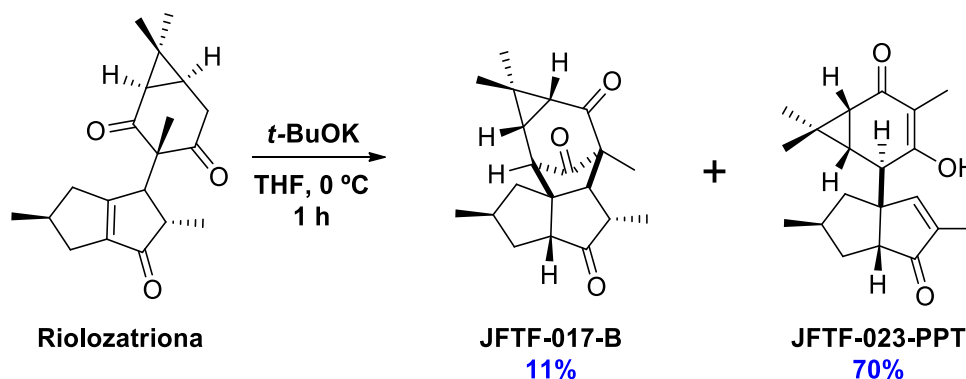
Tabla XI. Tabla comparativa de las metodologías para la cloración de rioloatriona.

Metodología	JFTF-007-G	JFTF-009-F	JFTF-015-H	JFTF-015-K
NCS/DMSO	8.5%	4%	----	----
SO ₂ Cl ₂ /DCM	3.8%	4.5%	4%	12%
TMSCl/NaCl/MeCN	----	50.4%	----	----

3.3.2. Reacciones de riolozatriona asistidas por base.

La primera reacción se llevó a cabo según la metodología descrita en la sección 2.2.3.2., inciso **a**. Las condiciones de reacción, productos y porcentajes de rendimiento se muestran en el esquema 24. En la figura 39 se muestra el cromatograma en capa fina del crudo de reacción. A partir del crudo de reacción se lograron purificar dos productos nombrados JFTF-017-B y JFTF-023-PPT, mediante cromatografía en columna de sílica gel. Ambos compuestos fueron recrystalizados, generando cristales aptos para difracción de rayos X.

Los productos purificados fueron caracterizados siguiendo la metodología descrita en la sección 2.2.4 y los resultados se muestran en las tablas XII y XIII. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno se compararon con espectros de riolozatriona y se muestran en las figuras 40 y 43. Los espectros de ^{13}C -RMN se muestran en las figuras 41, 42, 44 y 45. Los resultados de rayos X se muestran en las figuras 46 y 47. Los espectros de 2D RMN (COSY, HSQC, HMBC y NOESY), UV-Vis, IR, MS y HRMS se encuentran en la sección de **ANEXOS**.



(Esquema 24)

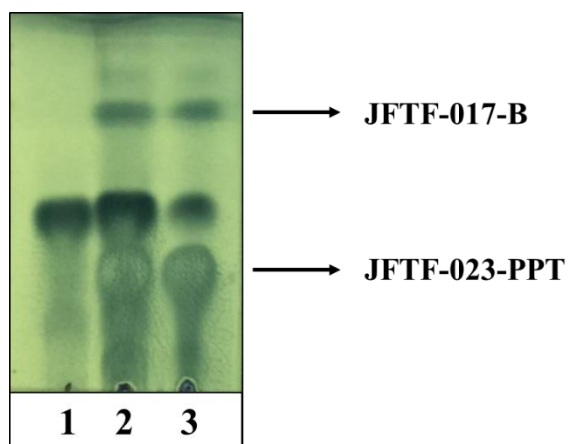


Figura 39. Cromatograma en capa fina: **1.** Riolozatriona; **2.** Mezcla de riolozatriona con crudo de reacción; **3.** Crudo de reacción.

Tabla XII. Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-017-B.

Aspecto físico	Sólido blanco
Formula molecular	C ₂₀ H ₂₆ O ₃
Peso molecular	314.42 g/mol
Masa exacta	314.19 g/mol
HRESIMS m/z [M+H] ⁺	315.19645 (calc. para C ₂₀ H ₂₇ O ₃ 315.19602)
R _f (Hexano:Acetato de etilo, 6:4)	0.70
Punto de fusión	202-204 °C
Rotación óptica	[α] _D ²⁵ = + 116 (c 0.2, CHCl ₃)
λ _{max} . (CHCl ₃)	No absorbe en el rango 223-800 nm

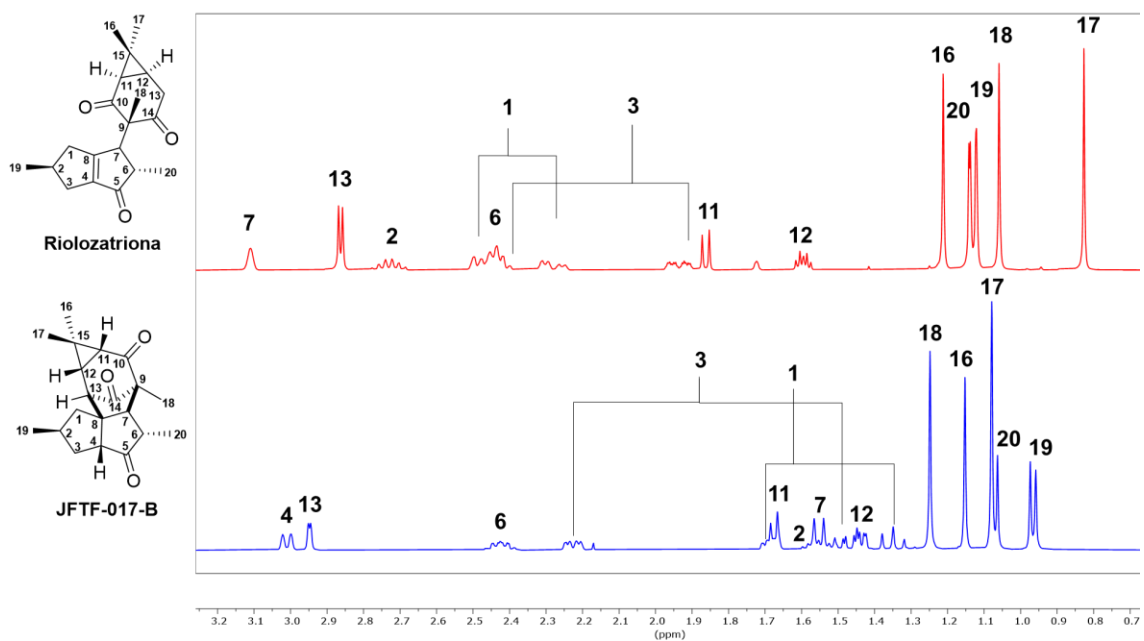


Figura 40. Comparación de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-017-B.

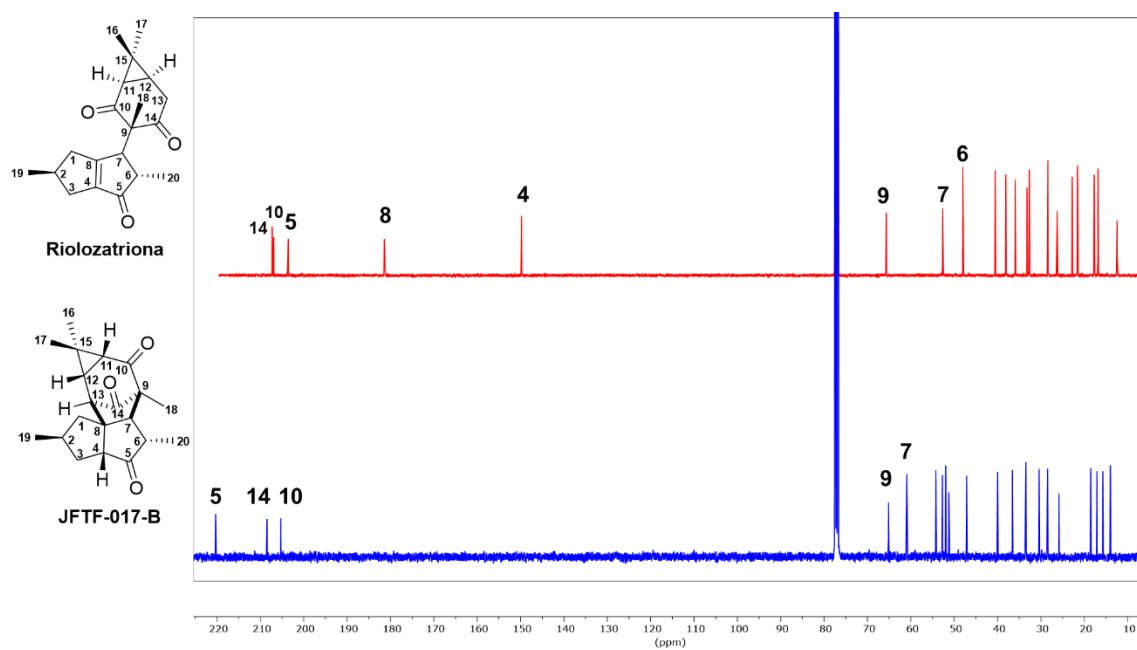


Figura 41. Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-017-B.

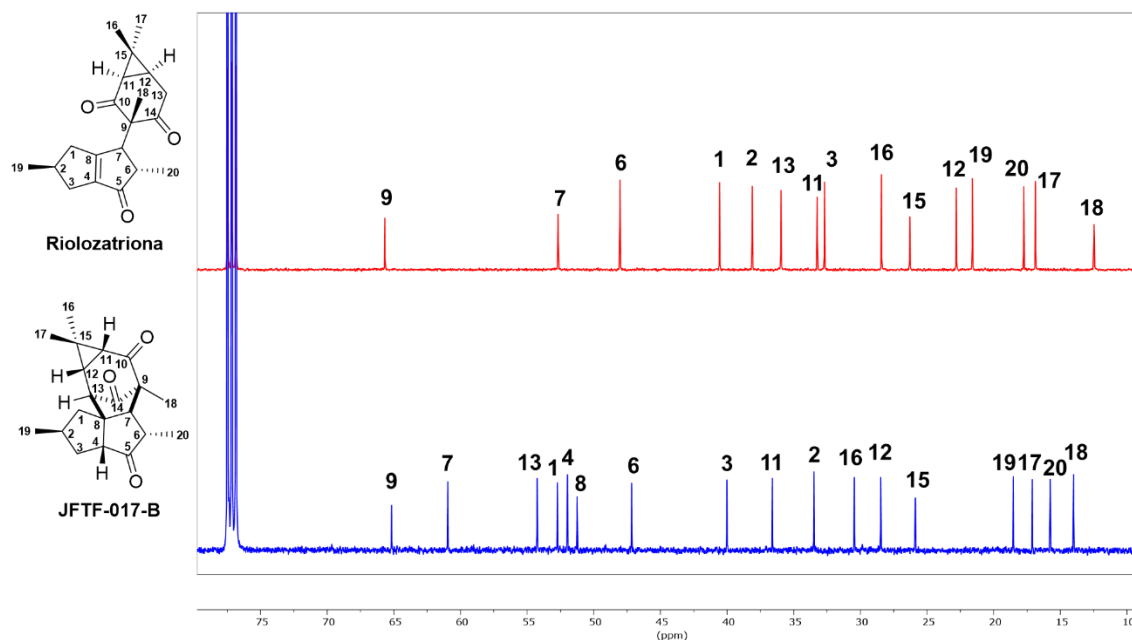


Figura 42. Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-017-B.

Tabla XIII. Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-023-PPT.

Aspecto físico	Sólido blanco
Formula molecular	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$
Peso molecular	314.42 g/mol
Masa exacta	314.19 g/mol
HRESIMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	315.19651 (calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_3$ 315.19602)
R_f (Hexano:Acetato de etilo, 6:4)	0.30
Punto de fusión	177-179 °C
Rotación óptica	$[\alpha]_D^{25} = -133$ (c 0.2, MeOH)
λ_{max} (MeOH)	230 nm, 285 nm

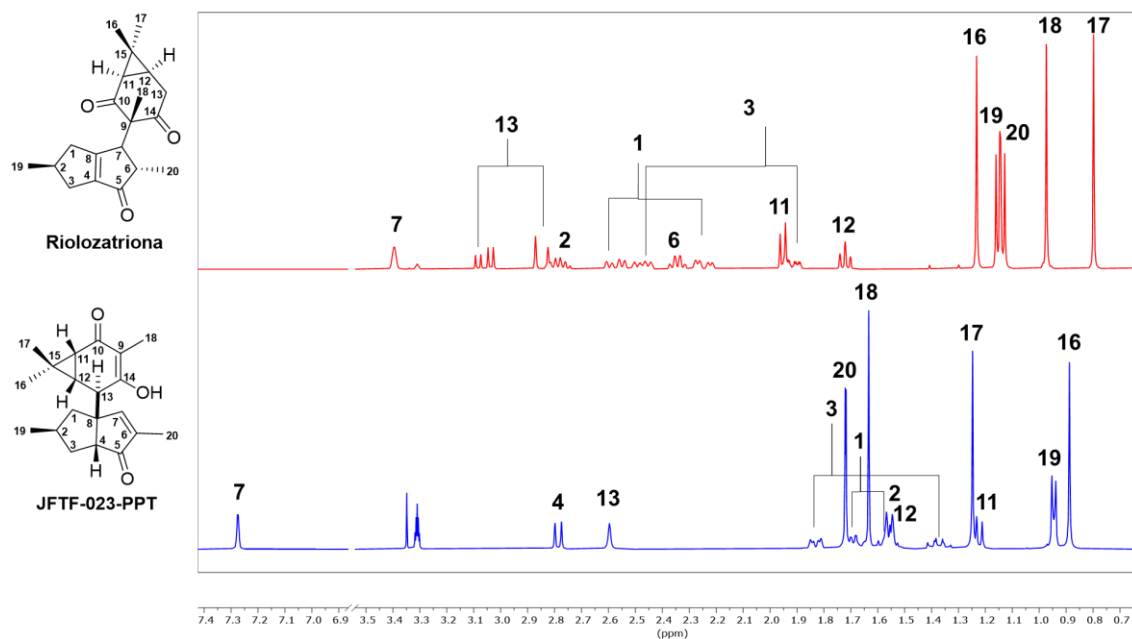


Figura 43. Comparación de los espectros de ^1H -RMN (MeOD, 400 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-023-PPT.

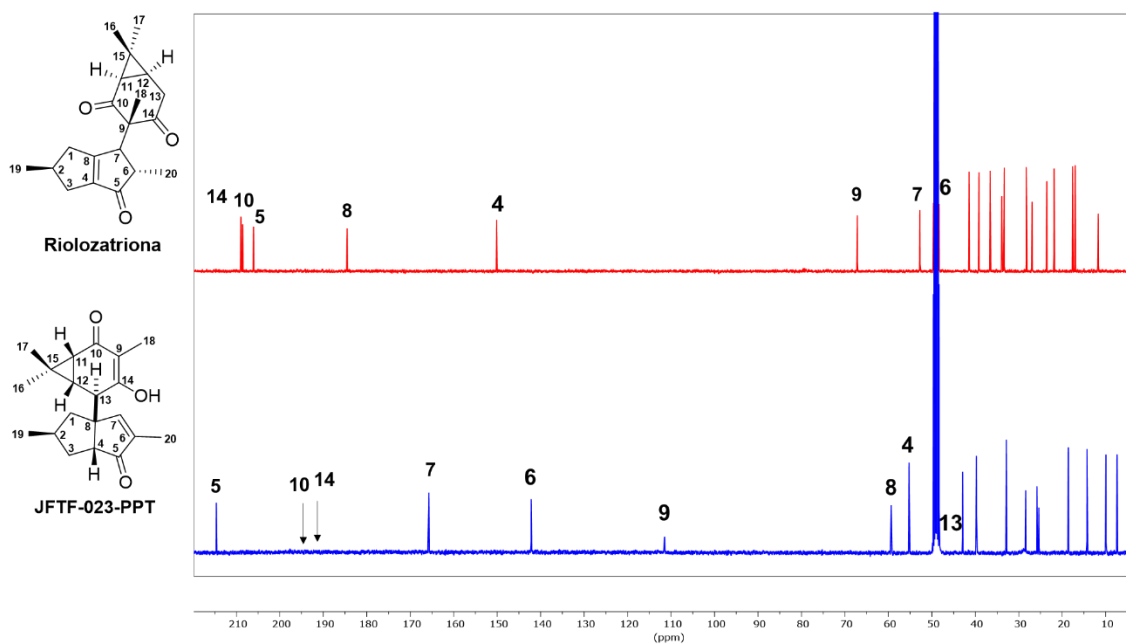


Figura 44. Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (MeOD, 100 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-023-PPT. Las flechas (↓) indican señales de carbonos que no se lograron relajar adecuadamente durante el experimento.

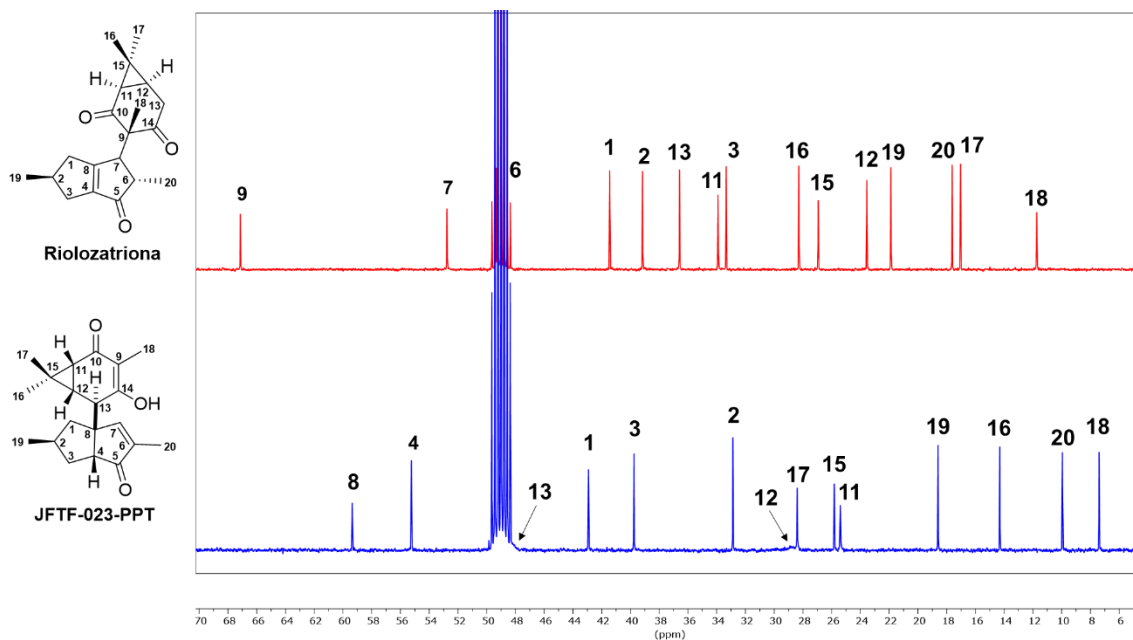


Figura 45. Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (MeOD, 100 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-023-PPT. Las flechas (↓) indican señales de carbonos que no se lograron relajar adecuadamente durante el experimento.

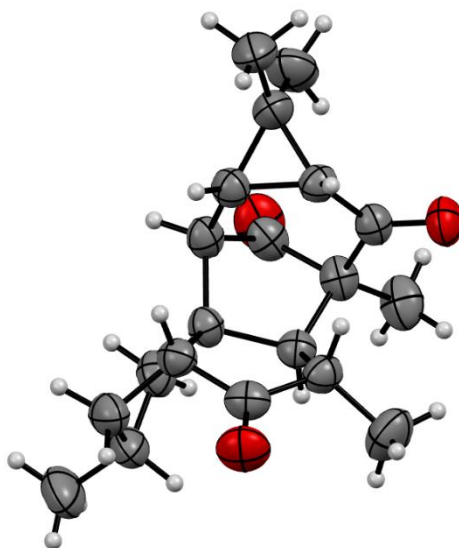


Figure 46. Vista ORTEP del compuesto JFTF-017-B (con 50% de probabilidad).

Datos de cristalografía del compuesto JFTF-017-B: Agujas incoloras, $C_{20}H_{26}O_3$, $M = 314.41$, ortorrómbico, tamaño del cristal = $0.390 \times 0.094 \times 0.063$ mm, $a = 6.7012(7)$ Å, $b = 13.4603(12)$ Å, $c = 19.2775(18)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1738.8(3)$ Å³, $T = 298(2)$ K, grupo espacial $P2_12_12_1$, $Z = 4$, $D_{\text{calcd}} = 1.201$ mg/m³, $\lambda(\text{Cu K}\alpha) = 1.54178$ Å, reflexiones colectadas = 14 599, reflexiones únicas = 3511 [$R(\text{int}) = 0.0610$]. Índices R finales para $I > 2\sigma(I)$: $R_1 = 0.0472$, $wR_2 = 0.0982$. Índices R para todos los datos: $R_1 = 0.0784$, $wR_2 = 0.1186$. Parámetro Flack = $0.0(2)$. La figura 46 muestra el arreglo espacial de la molécula en el cristal.

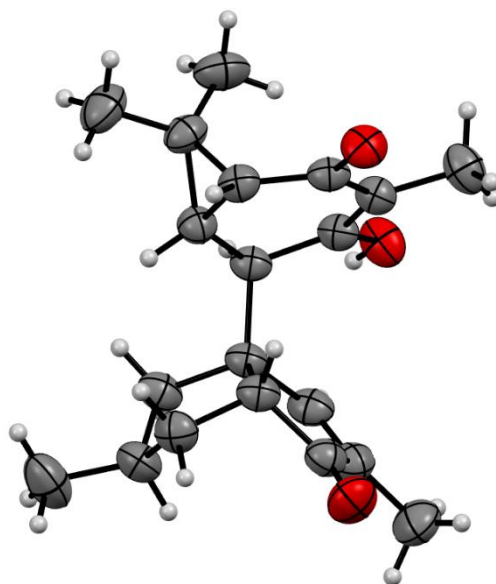


Figure 47. Vista ORTEP del compuesto JFTF-023-PPT (con 50% de probabilidad).

Datos de cristalografía del compuesto JFTF-023-PPT: prismas incoloros, $C_{20}H_{26}O_3$, $M = 314.41$, ortorrómbico, tamaño del cristal = $0.394 \times 0.154 \times 0.145$ mm, $a = 9.1516(6)$ Å, $b = 13.8478(9)$ Å, $c = 13.9826(9)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1772.0(2)$ Å³, $T = 298(2)$ K, grupo espacial $P2_12_12_1$, $Z = 4$, $D_{\text{calcd}} = 1.179$ mg/m³, $\lambda(\text{Cu } K\alpha) = 1.54178$ Å, reflexiones colectadas = 43 899, reflexiones únicas = 3828 [$R(\text{int}) = 0.0384$]. Índices R finales para $I > 2\sigma(I)$: $R_1 = 0.0358$, $wR_2 = 0.0904$. Índices R para todos los datos: $R_1 = 0.0385$, $wR_2 = 0.0933$. Parámetro Flack = $-0.08(8)$. La figura 47 muestra el arreglo espacial de la molécula en el cristal.

Se probaron distintos equivalentes de *t*-BuOK y los resultados de los productos obtenidos, así como de los rendimientos se encuentran en la tabla XIV.

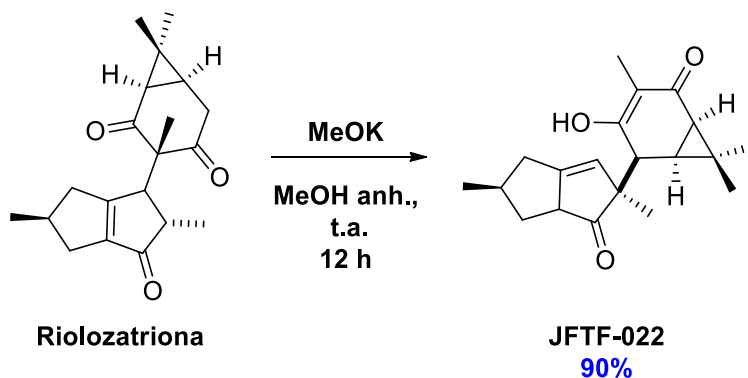
Tabla XIV. Productos obtenidos y rendimientos con diferentes equivalentes de *t*-BuOK.

Equivalentes de <i>t</i> -BuOK	JFTF-017-B	JFTF-023-PPT
1 equivalente	11%	70%
2 equivalentes	----	90%

La segunda reacción se llevó a cabo según la metodología descrita en la sección **2.2.3.2.** inciso **b.** Las condiciones de reacción, producto y porcentaje de rendimiento se muestran en el esquema 25. En la figura 48 se muestra el cromatograma en capa fina del crudo de reacción. A partir del crudo de reacción se logró purificar un producto nombrado JFTF-022, mediante cromatografía

en columna de sílica gel. El compuesto fue recristalizado para realizar el análisis por difracción de rayos X.

El producto purificado fue caracterizado siguiendo la metodología descrita en la sección **2.2.4** y los resultados se muestran en la tabla XV. Los cristales obtenidos no fueron estables para realizar el análisis de Rayos X. Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno se compararon con espectros de riolozatriona, así como también con el producto de reacción JFTF-023-PPT y se muestran en las figuras 49 y 52. Los espectros de ^{13}C -RMN se muestran en las figuras 50, 51, 53 y 54. Los espectros de 2D RMN (COSY, HSQC, HMBC y NOESY), UV-Vis, IR, MS y HRMS se encuentran en la sección de **ANEXOS**.



(Esquema 25)

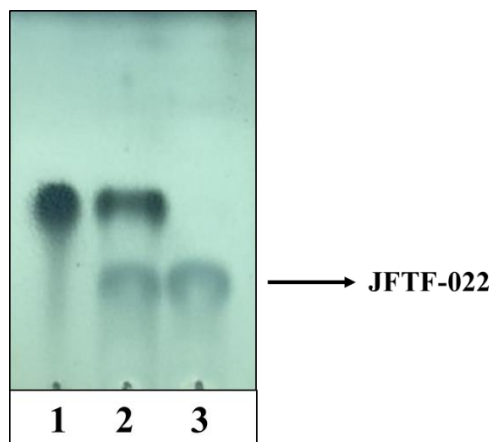


Figura 48. Cromatograma en capa fina: **1.** Rioloatriona; **2.** Mezcla de rioloatriona con crudo de reacción; **3.** Crudo de reacción.

Tabla XV. Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-022.

Aspecto físico	Sólido blanco
Formula molecular	$C_{20}H_{26}O_3$
Peso molecular	314.42 g/mol
Masa exacta	314.19 g/mol
HRESIMS m/z $[M+H]^+$	315.19597 (calc. para $C_{20}H_{27}O_3$ 315.19602)
R_f (Hexano:Acetato de etilo, 6:4)	0.28
Punto de fusión	87-89 °C
Rotación óptica	$[\alpha]_D^{25} = -5.5$ (c 0.2, MeOH)
λ_{max}. (MeOH)	223 nm, 297 nm

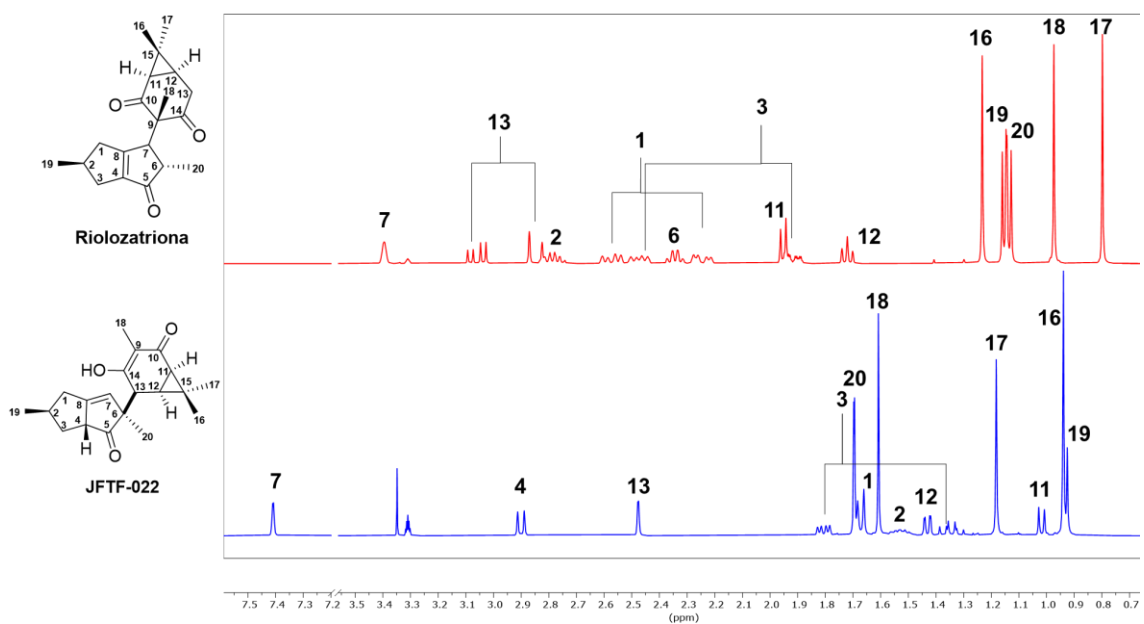


Figura 49. Comparación de los espectros de ^1H -RMN (MeOD, 400 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-022.

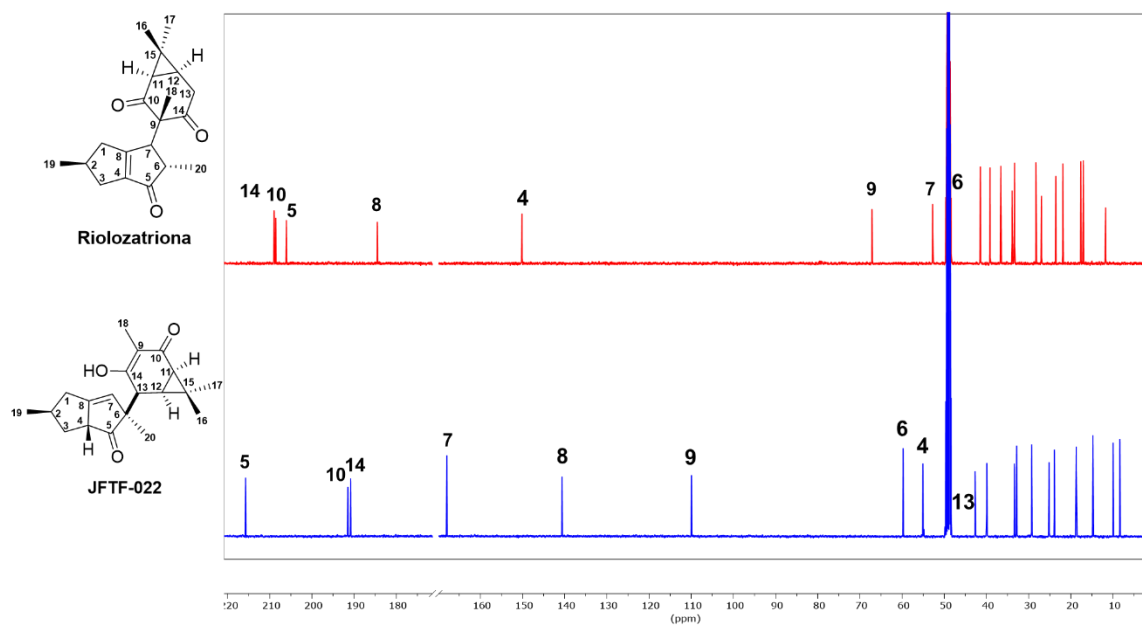


Figura 50. Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (MeOD, 100 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-022.

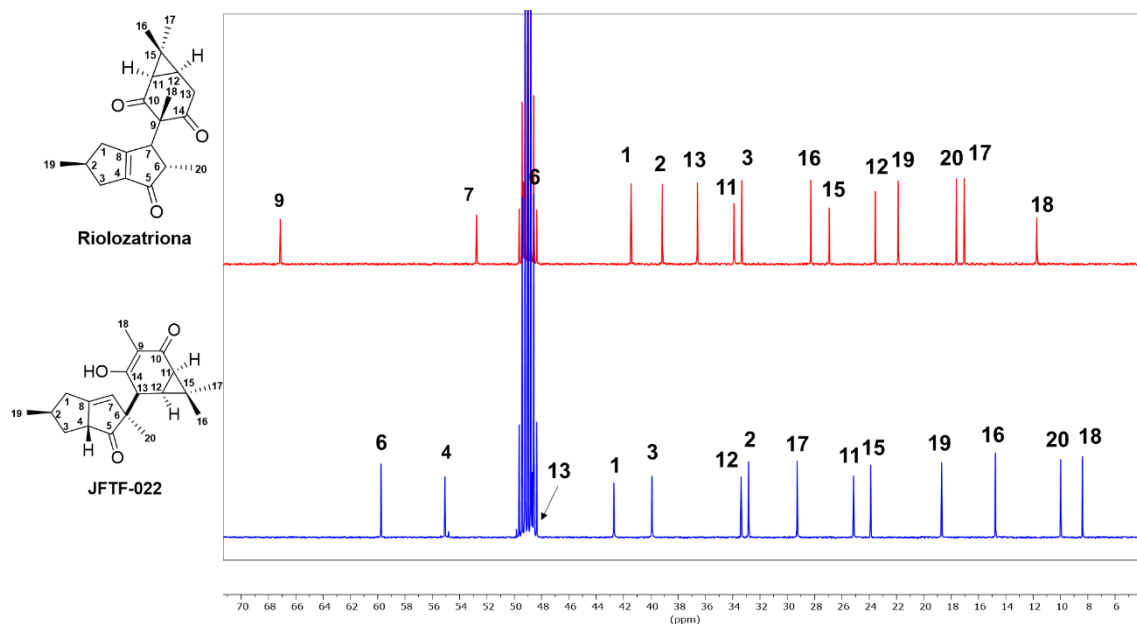


Figura 51. Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (MeOD, 100 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-022. Las flechas (\downarrow) indican señales de carbonos que no se lograron relajar adecuadamente durante el experimento.

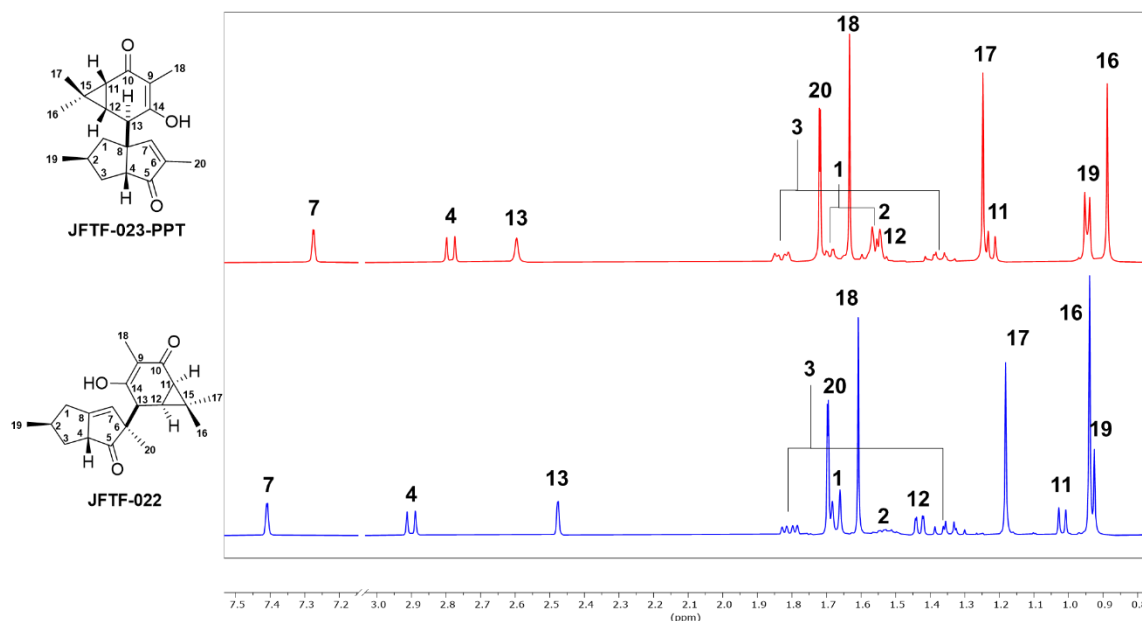


Figura 52. Comparación de los espectros de ^1H -RMN (MeOD, 400 MHz) del producto de reacción JFTF-023-PPT y el producto de reacción JFTF-022.

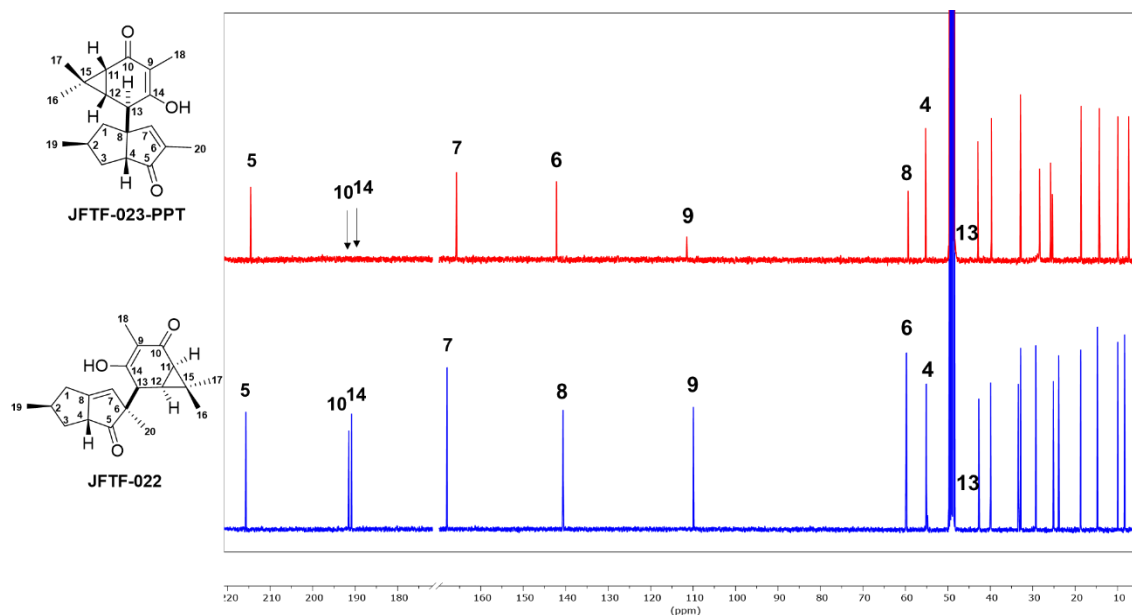


Figura 53. Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (MeOD, 100 MHz) del producto de reacción JFTF-023-PPT y el producto de reacción JFTF-022. Las flechas (↓) indican señales de carbonos que no se lograron relajar adecuadamente durante el experimento.

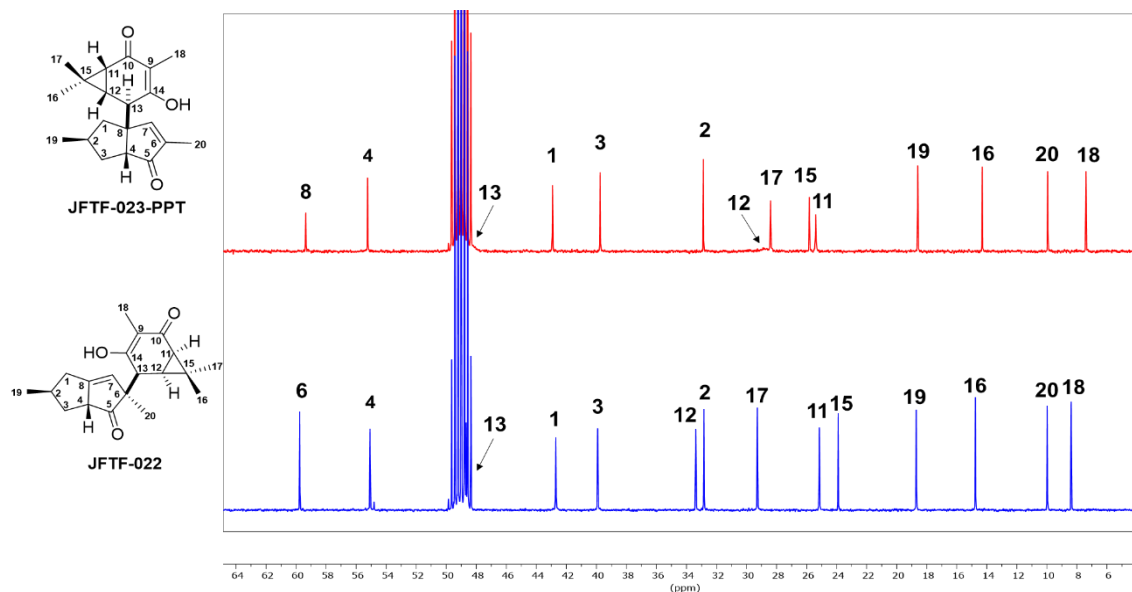
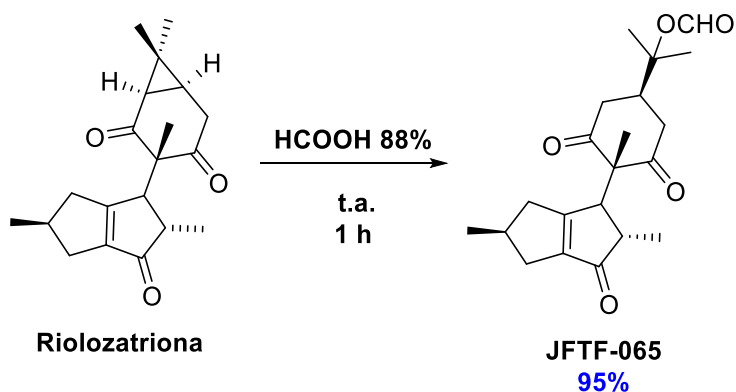


Figura 54. Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (MeOD, 100 MHz) del producto de reacción JFTF-023-PPT y el producto de reacción JFTF-022. Las flechas (↓) indican señales de carbonos que no se lograron relajar adecuadamente.

3.3.3. Apertura directa del anillo de ciclopropano de riolozatriona.

La primera reacción se llevó a cabo según la metodología descrita en la sección **2.2.3.3.**, inciso **a.** Las condiciones de reacción, producto y porcentaje de rendimiento se muestran en el esquema 26. En la figura 55 se muestra el cromatograma en capa fina del crudo de reacción. A partir del crudo de reacción se logró identificar un producto nombrado JFTF-065. El compuesto fue recristalizado, generando cristales aptos para difracción de rayos X.

El producto obtenido fue caracterizado siguiendo la metodología descrita en la sección **2.2.4** y los resultados se muestran en la tabla XVI. El espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno se comparó con el espectro de riolozatriona y se muestra en la figura 56. Los espectros de ^{13}C -RMN se muestran en las figuras 57 y 58. El análisis por rayos X se encuentra pendiente. Los espectros de 2D RMN (COSY, HSQC, HMBC y NOESY), se encuentran en la sección de **ANEXOS**.



(Esquema 26)

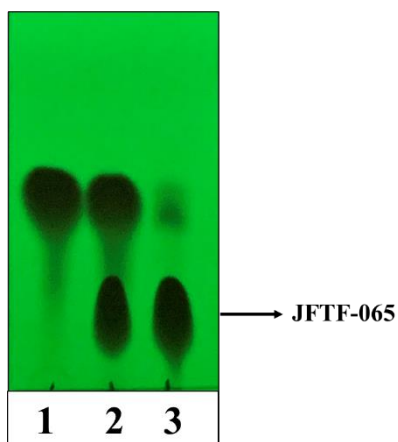


Figura 55. Cromatograma en capa fina: **1.** Rioloatriona; **2.** Mezcla de rioloatriona con crudo de reacción; **3.** Crudo de reacción.

Tabla XVI. Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-065.

Aspecto físico	Sólido blanco
Formula molecular	$C_{21}H_{28}O_5$
Peso molecular	360.45 g/mol
Masa exacta	360.19 g/mol
HRESIMS m/z $[M+H]^+$	361.20017 (calc. para $C_{21}H_{29}O_5$ 361.20150)
R_f (Hexano:Acetato de etilo, 6:4)	0.14
Punto de fusión	137-139 °C
Rotación óptica	$[\alpha]_D^{25} = +7.5$ (c 0.2, $CHCl_3$)
λ_{max}. (MeOH)	245 nm

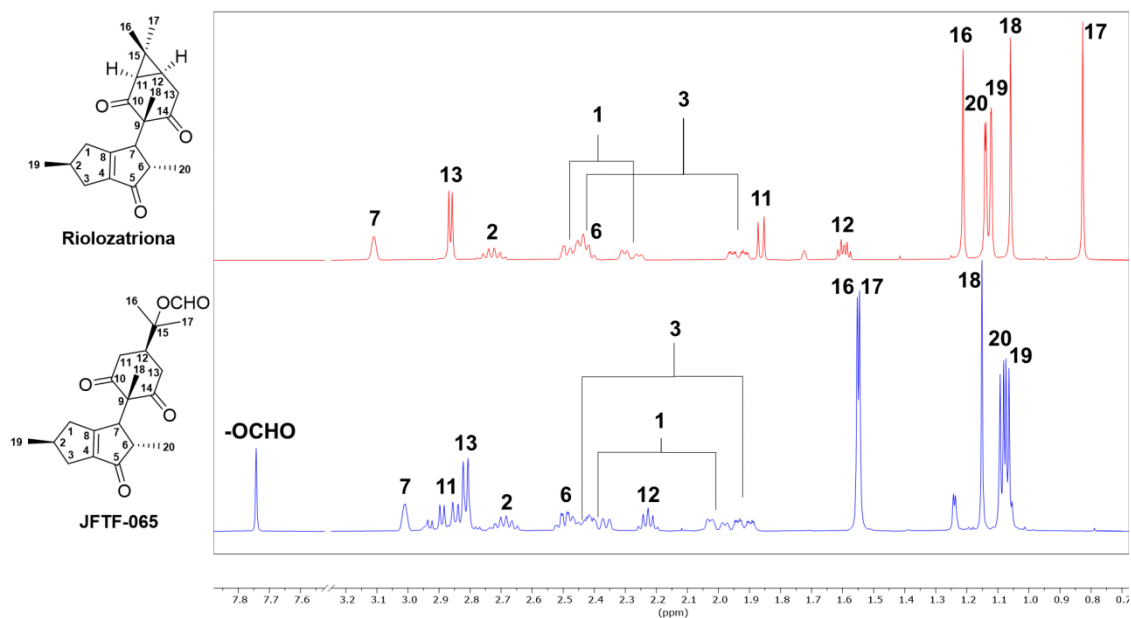


Figura 56. Comparación de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-065.

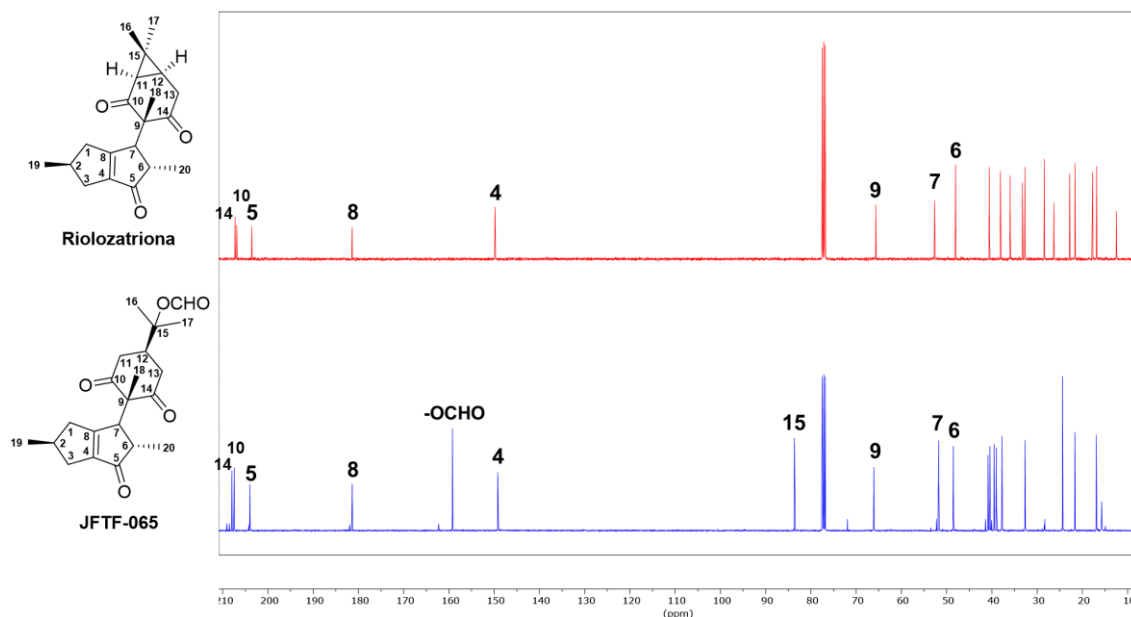


Figura 57. Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-065.

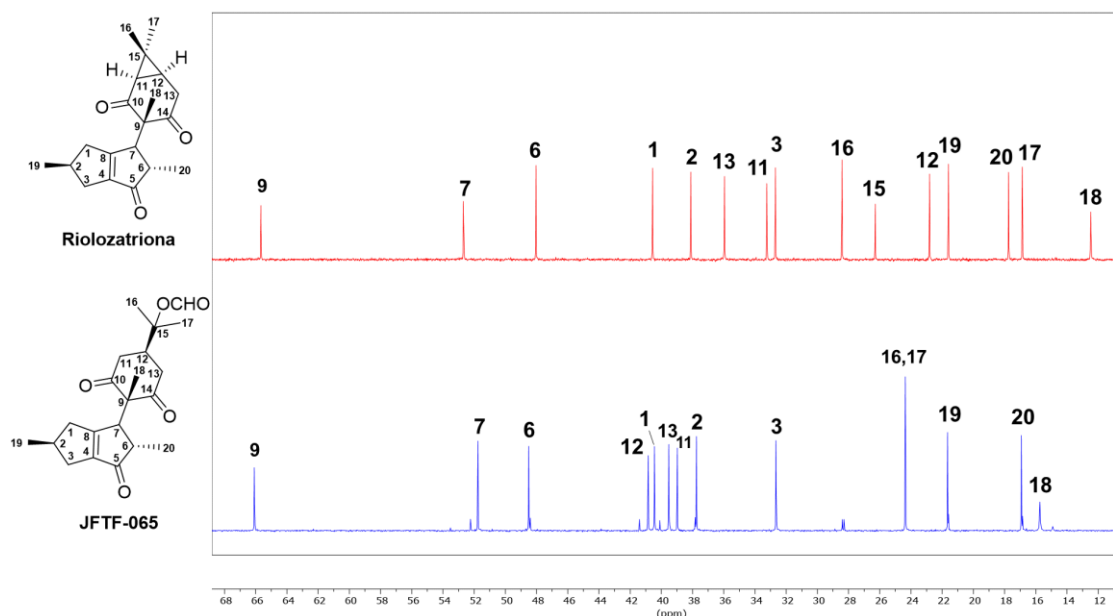


Figura 58. Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-065.

La segunda reacción se llevó a cabo según la metodología descrita en la sección **2.2.3.3.**, inciso **b**. Las condiciones de reacción, productos y porcentajes de rendimiento se muestran en el esquema 27. En la figura 59 se muestran los cromatogramas en capa fina de los crudos de reacción. A partir de los crudos de reacción se lograron purificar dos productos nombrados JFTF-012-E y JFTF-019-F. Ambos compuestos fueron recristalizados, generando cristales aptos para difracción de rayos X.

Los productos obtenidos fueron caracterizados siguiendo la metodología descrita en la sección **2.2.4** y los resultados se muestran en las tablas XVII y XVIII. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno se compararon con los espectros de rioloatriona y se muestran en las figuras 60 y

63. Los espectros de ^{13}C -RMN se muestran en las figuras 61, 62, 64 y 65. Los resultados de rayos X se muestran en las figuras 66 y 67. Se realizaron espectros 1D NOESY selectivo para ambos compuestos y los resultados se muestran en las figuras 68 y 69, y en la tabla XIX. Los espectros de 2D RMN (COSY, HSQC, HMBC y NOESY), se encuentran en la sección de **ANEXOS**.

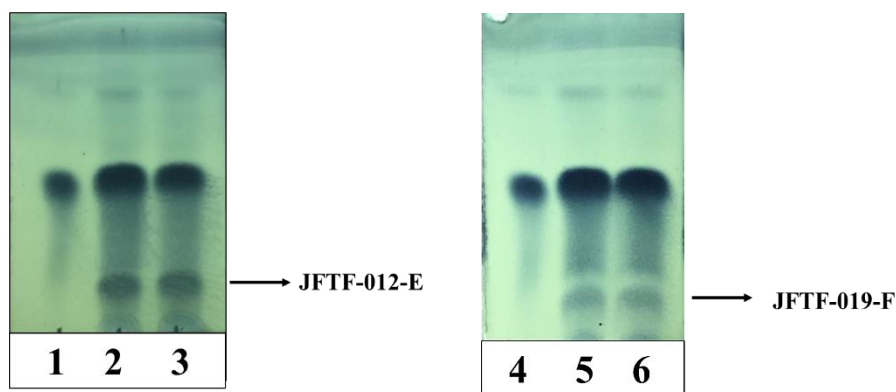
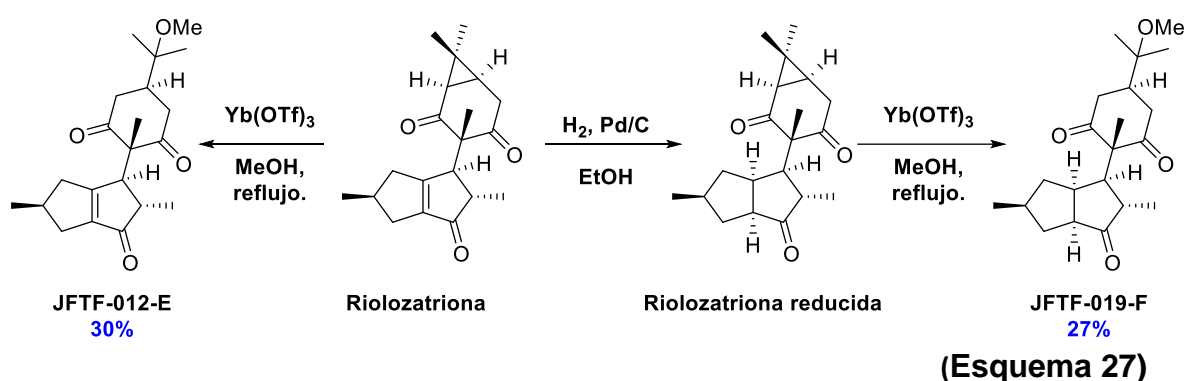


Figura 59. Cromatograma en capa fina: 1. Rioloatriona; 2. Mezcla de rioloatriona con crudo de reacción; 3. Crudo de reacción; 4. Rioloatriona reducida; 5. Mezcla de rioloatriona reducida con crudo de reacción; 6. Crudo de reacción.

Tabla XVII. Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-012-E.

Aspecto físico	Sólido blanco
Formula molecular	C ₂₁ H ₃₀ O ₄
Peso molecular	346.47 g/mol
Masa exacta	346.21 g/mol
HRESIMS m/z [M+H]⁺	347.22213 (calc. para C ₂₁ H ₃₁ O ₄ 347.22223)
R_f (Hexano:Acetato de etilo, 6:4)	0.20
Punto de fusión	117-119 °C
Rotación óptica	[α] _D ²⁵ = +8.5 (c 0.2, CHCl ₃)
λ_{max}. (CHCl₃)	245 nm

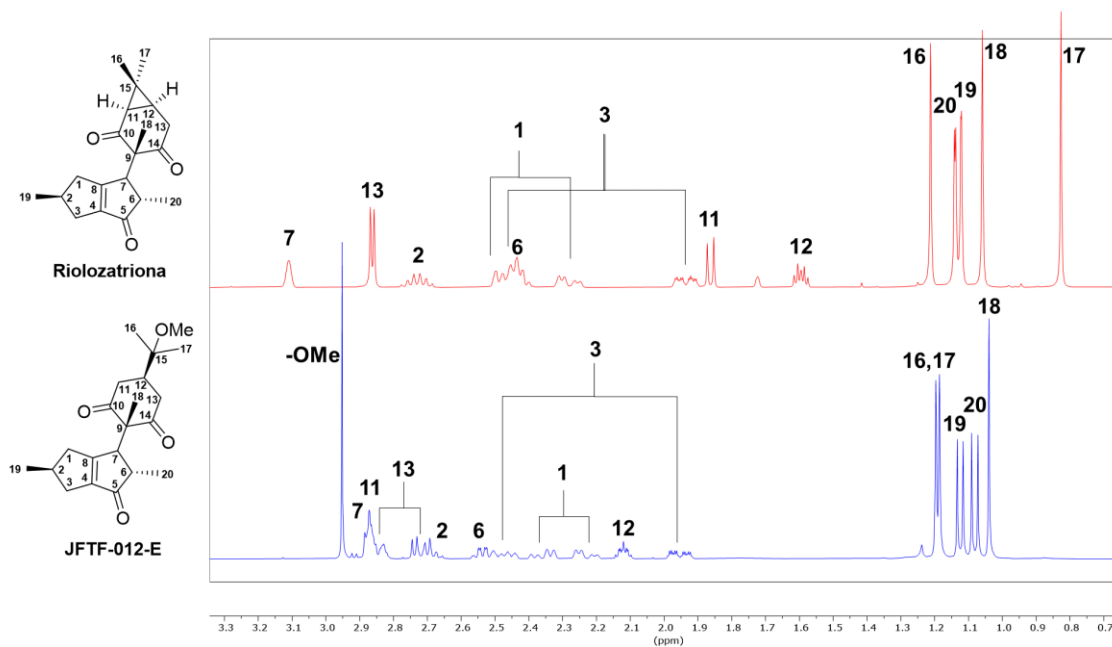


Figura 60. Comparación de los espectros de ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-012-E.

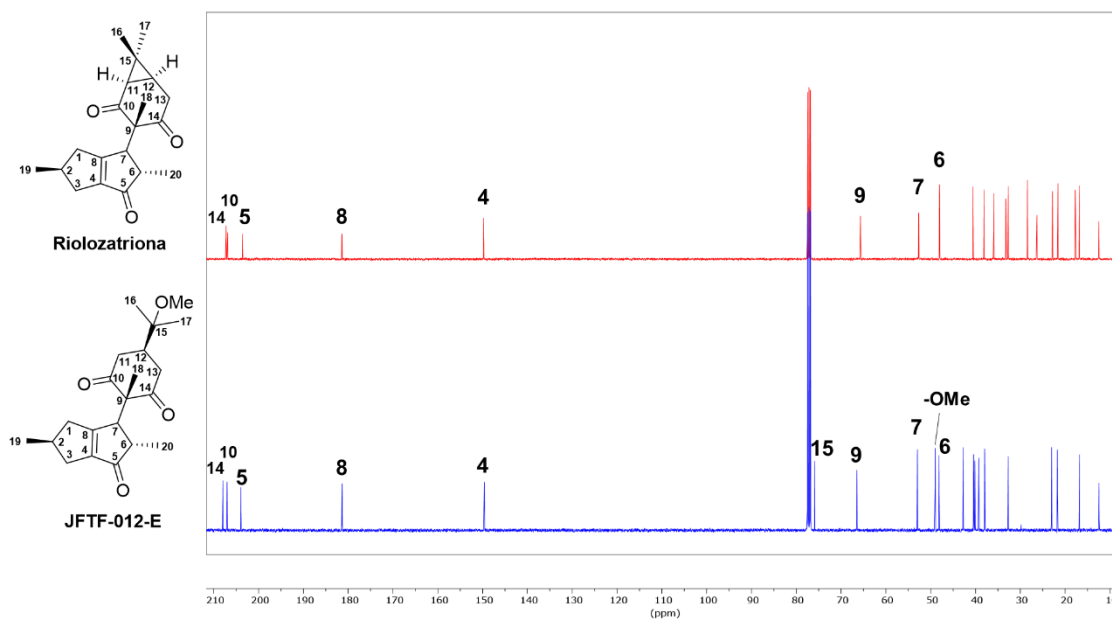


Figura 61. Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-012-E.

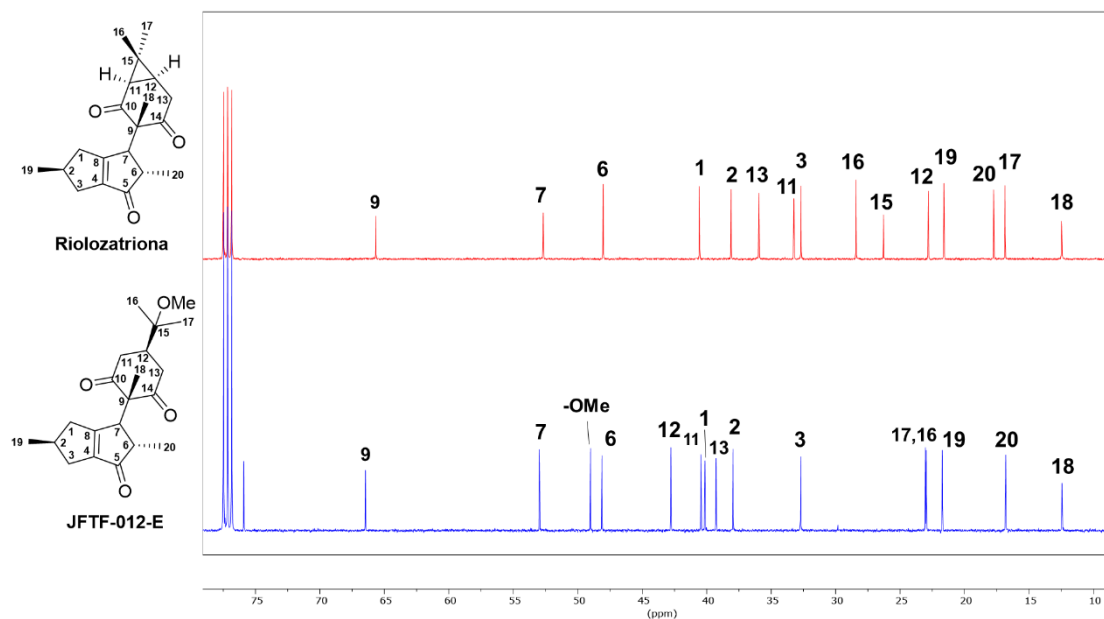


Figura 62. Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-012-E.

Tabla XVIII. Propiedades fisicoquímicas del compuesto JFTF-019-F.

Aspecto físico	Sólido blanco
Formula molecular	C ₂₁ H ₃₂ O ₄
Peso molecular	348.48 g/mol
Masa exacta	348.23 g/mol
HRESIMS m/z [M+H]⁺	349.23905 (calc. para C ₂₁ H ₃₃ O ₄ 349.23788)
R_f (Hexano:Acetato de etilo, 6:4)	0.27
Punto de fusión	159-161 °C
Rotación óptica	[α] _D ²⁵ = +58.5 (c 0.2, CHCl ₃)
λ_{max}. (CHCl₃)	No absorbe en el rango 223-800 nm

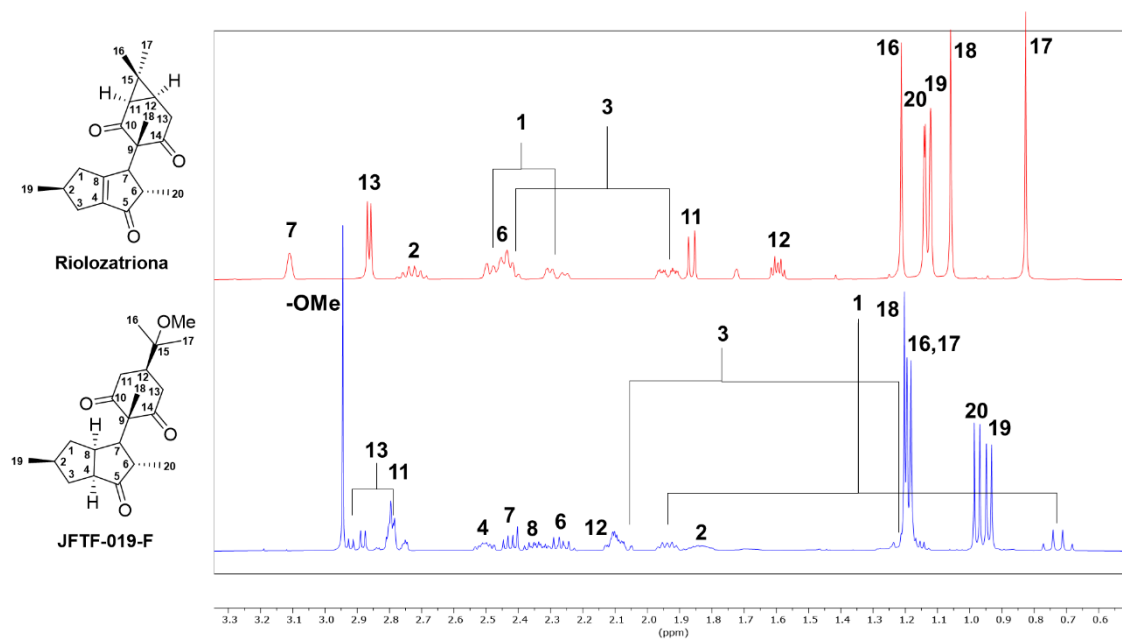


Figura 63. Comparación de los espectros de ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) de riolozatriona y el producto de reacción JFTF-019-F.

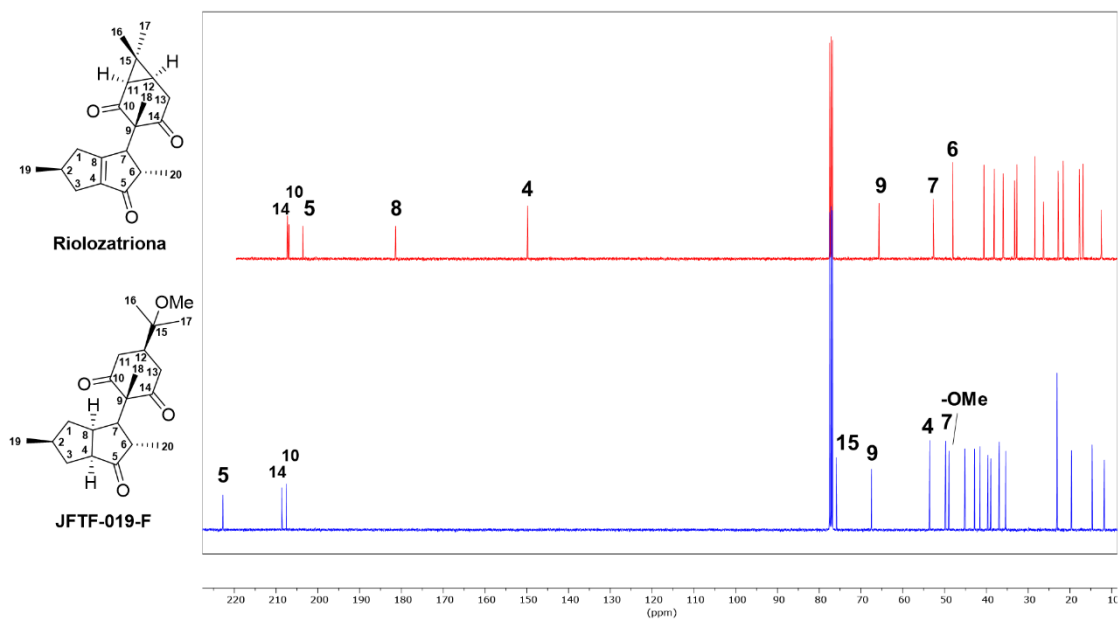


Figura 64. Comparación de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl₃, 100 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-019-F.

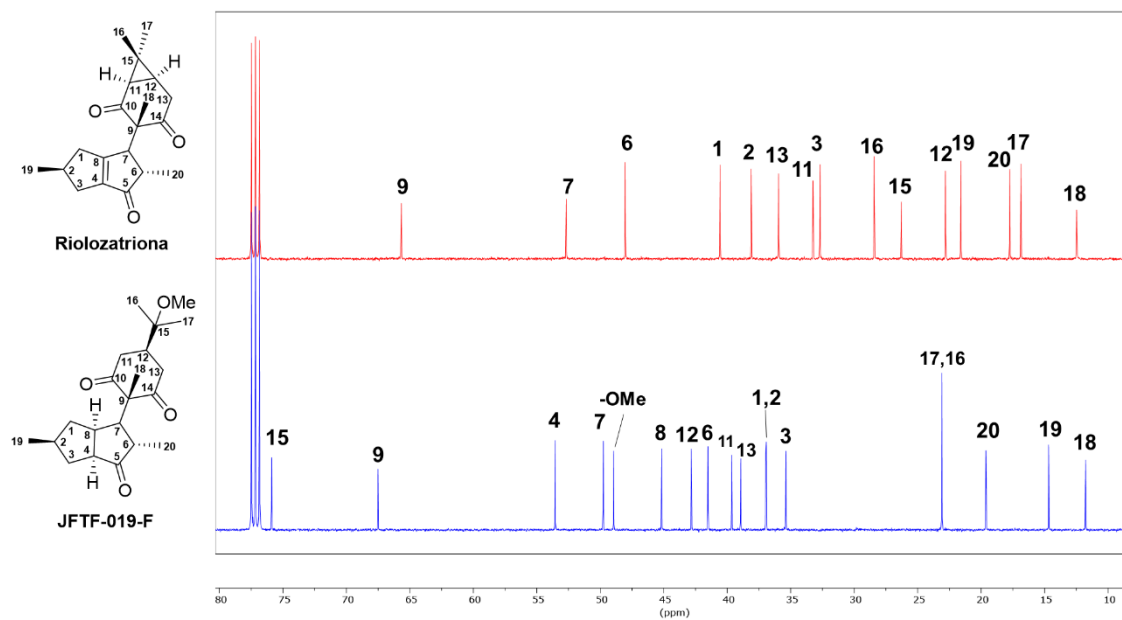


Figura 65. Comparación de la zona de carbonos alifáticos de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl₃, 100 MHz) de rioloatriona y el producto de reacción JFTF-019-F.

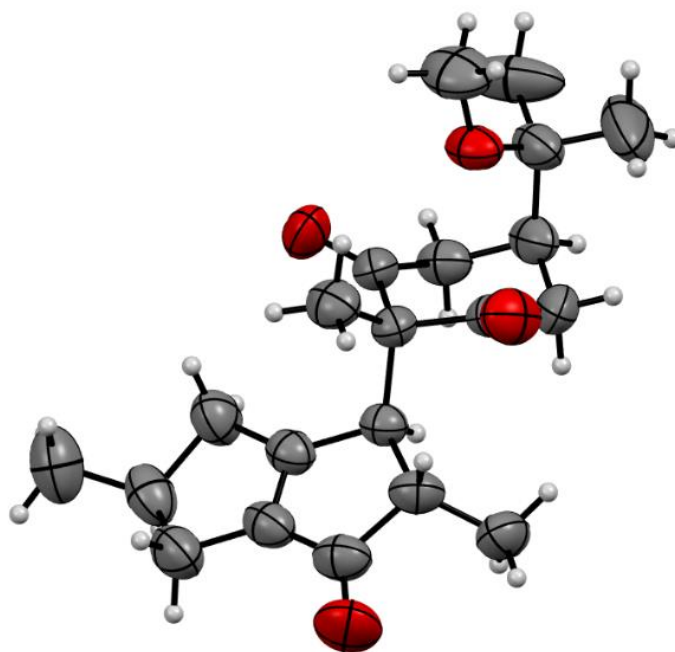


Figura 66. Vista ORTEP del compuesto JFTF-012-E (con 50% de probabilidad).

Datos de cristalografía del compuesto JFTF-012-E: Prismas incoloros, $C_{21}H_{30}O_4$, $M = 346.45$, ortorrómbico, tamaño del cristal = $0.365 \times 0.298 \times 0.230$ mm, $a = 10.7156(10)$ Å, $b = 14.1647(13)$ Å, $c = 26.3140(2)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 3994.0(6)$ Å³, $T = 298(2)$ K, grupo espacial $P2_12_12_1$, $Z = 8$, $D_{\text{calcd}} = 1.152$ mg/m³, $\lambda(\text{Cu K}\alpha) = 1.54178$ Å, reflexiones colectadas = 73 321, reflexiones únicas = 8645 [$R(\text{int}) = 0.0494$]. Índices R finales para $I > 2\sigma(I)$: $R_1 = 0.0450$, $wR_2 = 0.1163$. Índices R para todos los datos: $R_1 = 0.0530$, $wR_2 = 0.1255$. Parámetro Flack = $0.00(6)$. La figura 66 muestra el arreglo espacial de la molécula en el cristal.

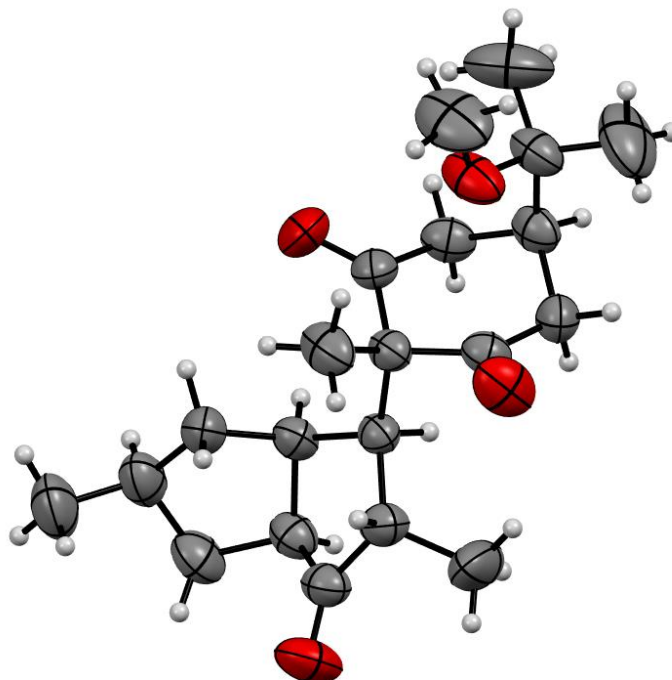


Figura 67. Vista ORTEP del compuesto JFTF-019-F (con 50% de probabilidad).

Datos de cristalografía del compuesto JFTF-019-F: Prismas incoloros, $C_{21}H_{32}O_4$, $M = 348.46$, ortorrómbico, tamaño del cristal = $0.321 \times 0.292 \times 0.226$ mm, $a = 6.6774(5)$ Å, $b = 12.3162(10)$ Å, $c = 24.1527(19)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1986.3(3)$ Å³, $T = 298(2)$ K, grupo espacial $P2_12_12_1$, $Z = 4$, $D_{\text{calcd}} = 1.165$ mg/m³, $\lambda(\text{Cu K}\alpha) = 1.54178$ Å, reflexiones colectadas = 30 202, reflexiones únicas = 4292 [$R(\text{int}) = 0.0406$]. Índices R finales para $I > 2\sigma(I)$: $R_1 = 0.0430$, $wR_2 = 0.1089$. Índices R para todos los datos: $R_1 = 0.0472$, $wR_2 = 0.1133$. Parámetro Flack = $-0.04(10)$. La figura 67 muestra el arreglo espacial de la molécula en el cristal.

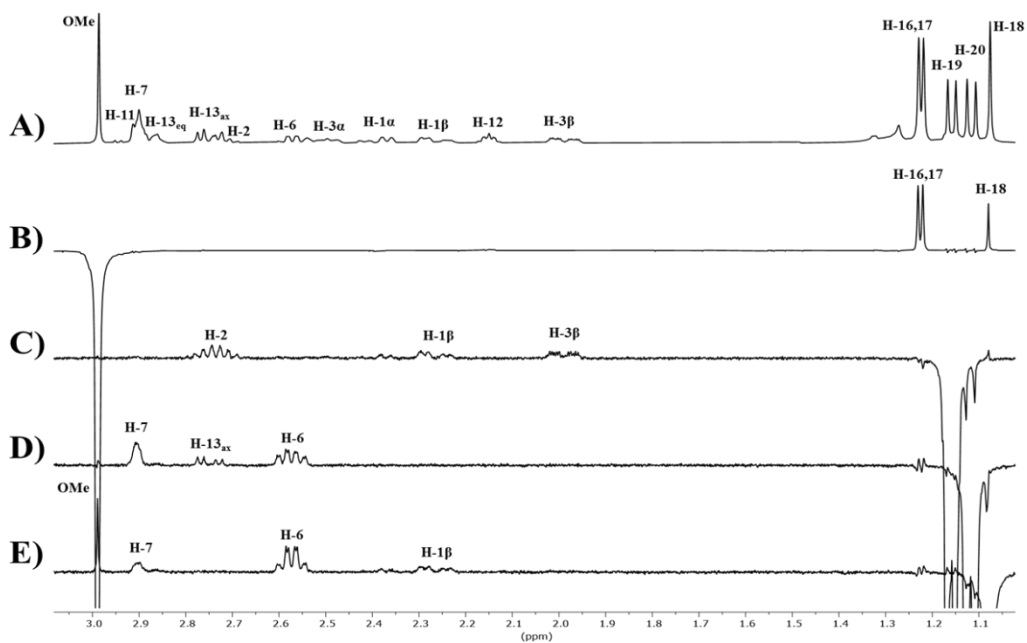


Figura 68. A) Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) del compuesto JFTF-012-E; B-E) 1D NOESY selectivo con tiempo de mezclado de 800 ms, inversión selectiva de: B) OMe, C) H-19, D) H-20, y E) H-18.

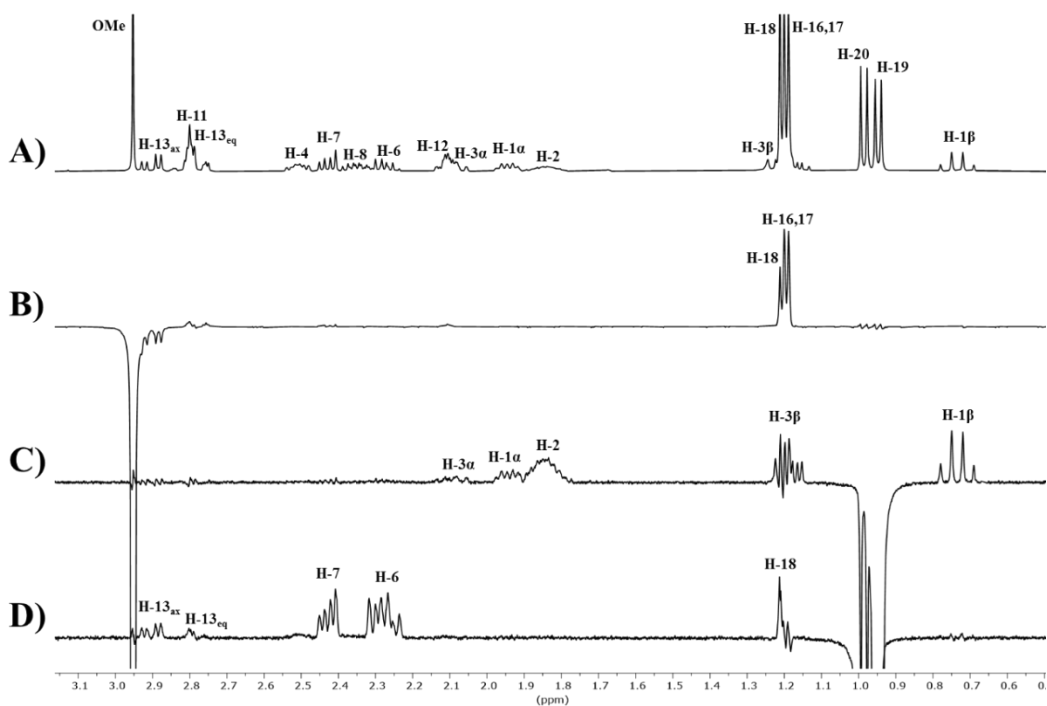
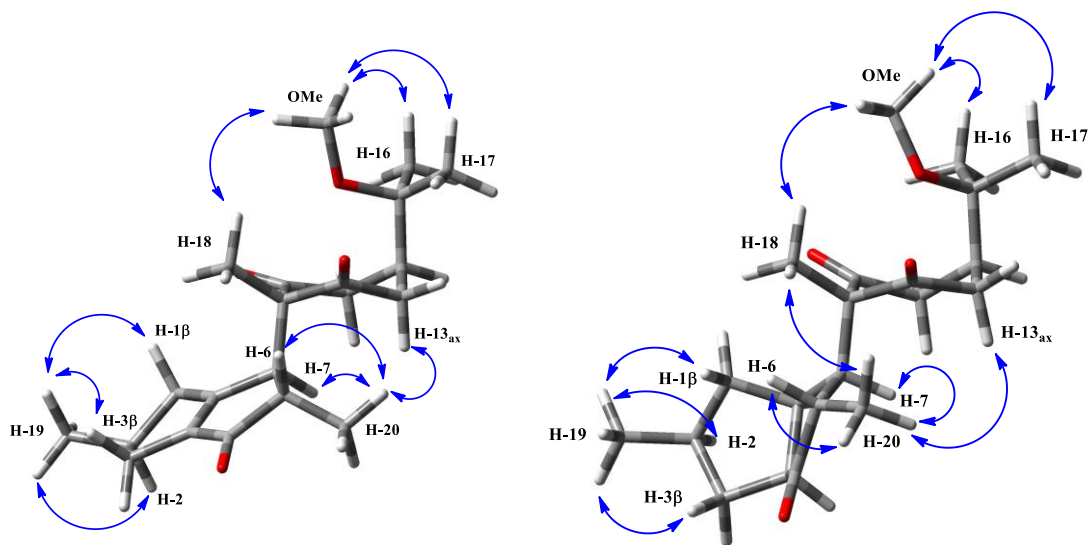


Figura 69. A) Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) del compuesto JFTF-019-F; B-E) 1D NOESY selectivo con tiempo de mezclado de 800 ms, inversión selectiva de: B) OMe, C) H-19, y D) H-20.

Tabla XIX. Efecto nOe cuantitativo determinado para el compuesto JFTF-012-E y JFTF-019-F en CDCl₃ a 400 MHz.



Señal irradiada	Efecto nOe	JFTF-012-E ^a	JFTF-019-F ^a
-OMe	H-16, H-17	2.15 (1.07 c/u)	2.10 (1.07 c/u)
	H-18	0.56	0.60
H-18	-OMe	0.72	<i>b</i>
	H-1 β	0.67	<i>b</i>
	H-6	2.16	<i>b</i>
	H-7	0.54	<i>b</i>
H-19	H-1 β	1.02	1.21
	H-1 α	<i>c</i>	0.70
	H-2	1.84	2.19
	H-3 β	1.18	1.43
	H-3 α	<i>c</i>	0.34
H-20	H-6	2.62	1.81
	H-7	2.04	1.14
	H-13 _{ax}	0.84	0.34
	H-13 _{eq}	<i>c</i>	0.12
	H-18	<i>c</i>	0.5

^a%; *b*No determinado debido a superposición de señales; *c*Señales no observadas.

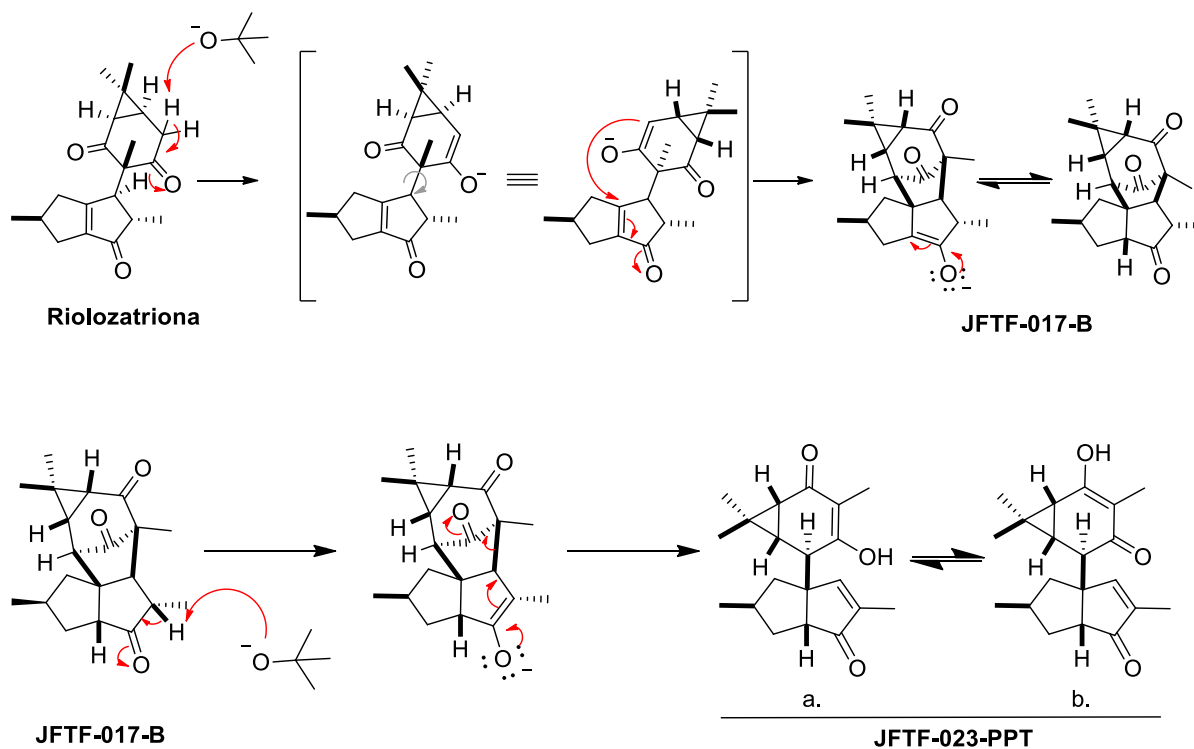
3.4. Estudio teórico de las transformaciones químicas realizadas mediante métodos computacionales.

Se llevó a cabo el estudio teórico por métodos DFT para comprobar los mecanismos de reacción de aquellas transformaciones que fueron consideradas como relevantes. Este estudio fue enfocado en las reacciones asistidas por base (*t*-BuOK y MeOK), en las que se obtuvieron productos con estructuras no convencionales e inesperadas (JFTF-017-B, JFTF-023-PPT y JFTF-022).

A su vez, se hizo el estudio conformacional teórico por métodos DFT de los compuestos JFTF-012-E y JFTF-019-F, con la finalidad de establecer la razón por la cual sus estructuras presentan una conformación *trans*-diaxial de sustituyentes en el anillo de ciclohexanodiona.

3.4.1. Reacciones de riolozatriona asistidas por base.

El mecanismo de reacción propuesto para la reacción con *t*-BuOK (sección 3.3.2 inciso a) se muestra en el esquema 28.



(Esquema 28)

Se optimizó la geometría de las estructuras de reactivos y productos obtenidos en la reacción con *t*-BuOK (sección 3.3.2 inciso a), con la metodología descrita en la sección 2.2.4.1. Se calcularon las estructuras de los estados de transición y se construyeron los diagramas de energía mediante las metodologías descritas en la sección 2.2.4.2 y 2.2.4.3., respectivamente. Los resultados se muestran en las figuras 70 a 72.

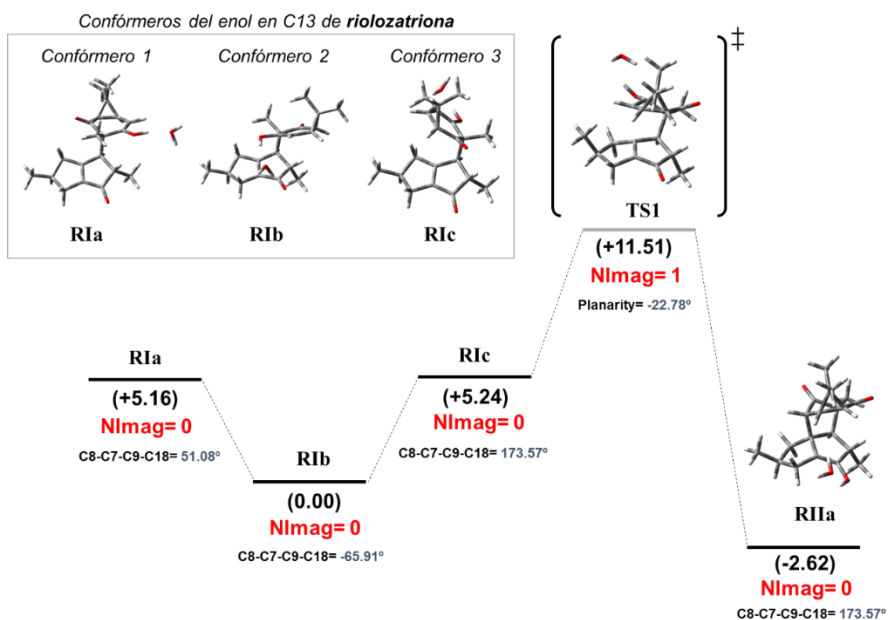


Figura 70. Geometría optimizada de los estados estacionarios incluyendo la constante dieléctrica del agua, energía relativa (en paréntesis, kcal/mol), y número de frecuencias imaginarias (NImag) de la primera etapa elemental de formación de JFTF-017B a partir de riolozatriona vía TS1 al nivel M06-2X/6-31+G(d,p).

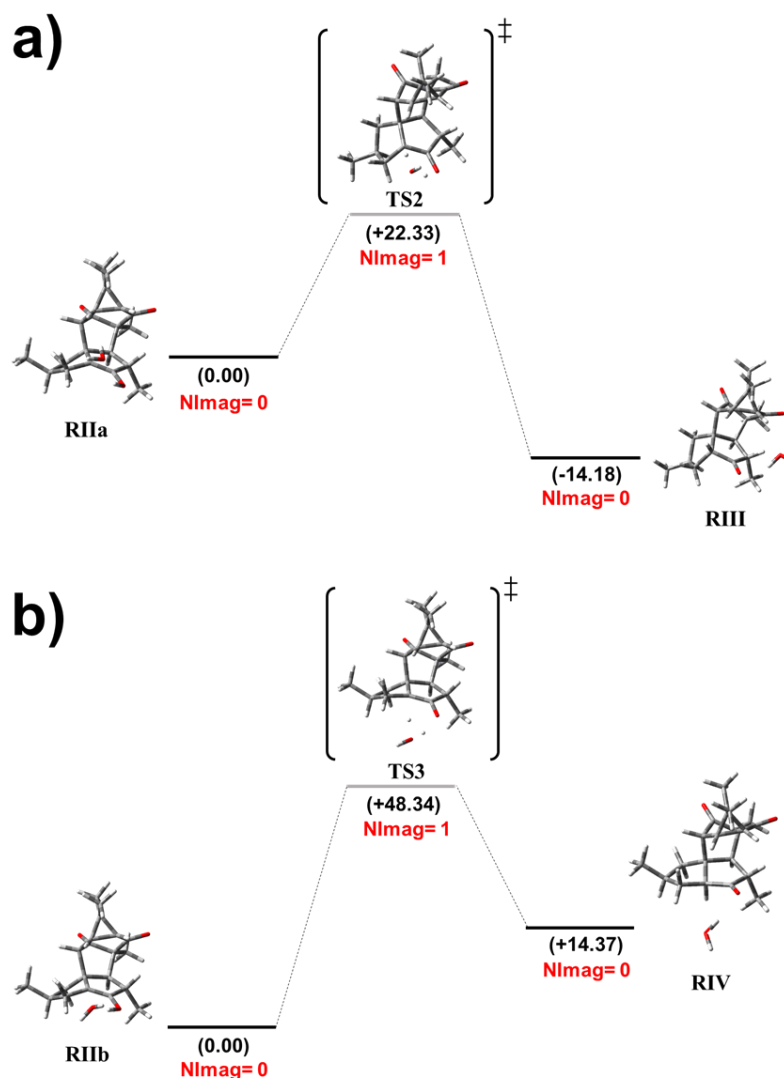


Figura 71. Geometría optimizada de los estados estacionarios incluyendo la constante dieléctrica del agua, energía relativa (en paréntesis, kcal/mol), y número de frecuencias imaginarias (NImag) de la segunda etapa elemental de formación de JFTF-017B al nivel M06-2X/6-31+G(d,p). **a)** Endo-protonación del enolato obtenido de la adición de Michael vía TS2. **b)** Exo-protonación del enolato obtenido de la adición de Michael vía TS3.

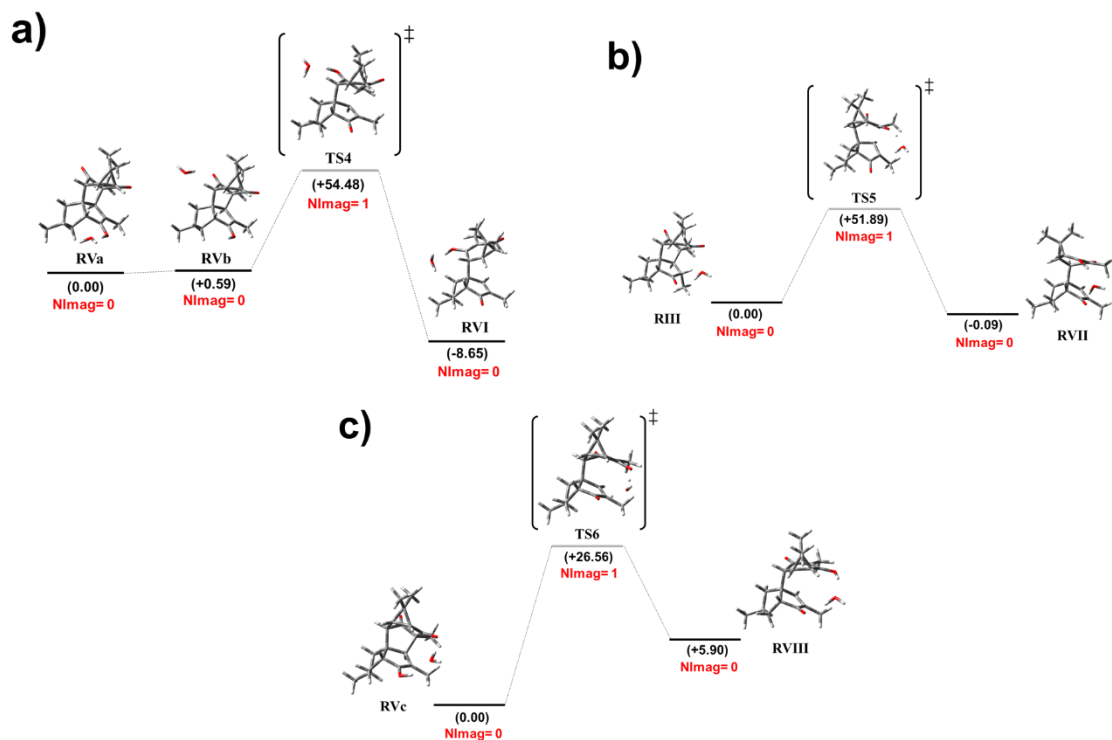
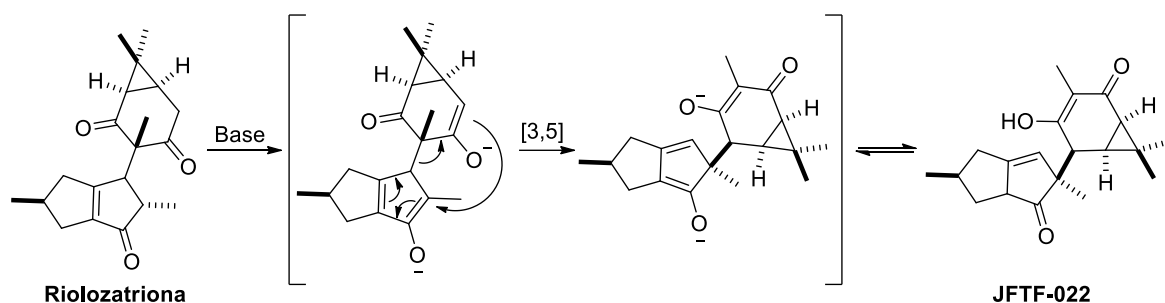


Figura 72. Geometría optimizada de los estados estacionarios incluyendo la constante dieléctrica del agua, energía relativa (en paréntesis, kcal/mol), y número de frecuencias imaginarias (Nimag) de fragmentación de JFTF-017B para la formación de JFTF-023-PPT al nivel M06-2X/6-31+G(d,p). **a)** Empleando como reactivo una molécula con conjugación extendida y vía TS4. **b)** Empleando como reactivo una molécula con conjugación no extendida y vía TS5. **c)** Empleando como reactivo una molécula con un enolato en C6 y vía TS6.

El mecanismo de reacción propuesto para la reacción con MeOK (sección 3.3.2 inciso b) se muestra en el esquema 29.



(Esquema 29)

Se optimizó la geometría de las estructuras de reactivos y productos obtenidos en la reacción con MeOK (sección 3.3.2 inciso b), siguiendo la metodología descrita en la sección 2.2.4.1. Se calcularon las estructuras de los estados de transición y se construyeron los diagramas de energía siguiendo las metodologías descritas en la sección 2.2.4.2 y 2.2.4.3., respectivamente. Los resultados se muestran en la figura 73.

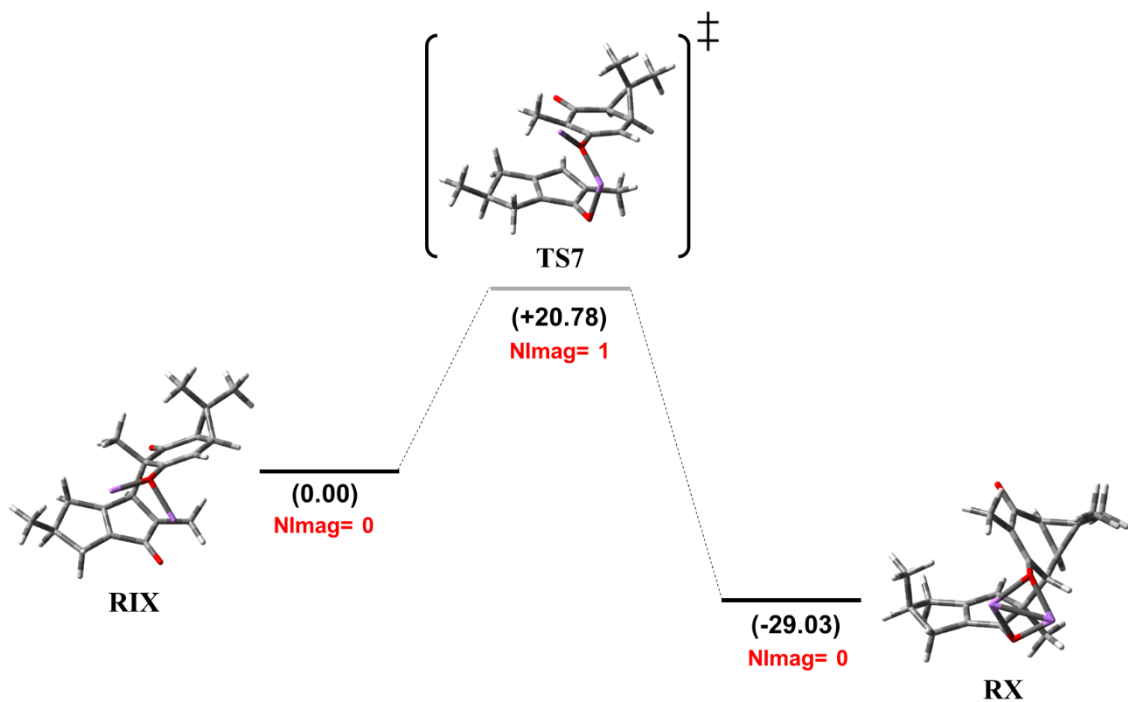


Figura 73. Geometría optimizada de los estados estacionarios incluyendo la constante dieléctrica del metanol, energía relativa (en paréntesis, kcal/mol), y número de frecuencias imaginarias (NImag) de la etapa elemental de formación de JFTF-022 a partir de riolozatriona vía TS7 al nivel M06-2X/6-31+G(d,p). Los átomos de litio se presentan de color violeta.

3.4.2. Estudio de las interacciones estereoelectrónicas intramoleculares de 1,3-ciclohexanodionas.

Se optimizó la geometría los compuestos JFTF-012-E, JFTF-019-F y se calcularon las densidades electrónicas teóricas con el programa AIMStudio, estos resultados se muestran en la figura 74.

Se realizó un análisis NBO para observar la distribución de los orbitales en el compuesto JFTF-012-E lo cual se muestra en la figura 75.

Se calculó un derivado teórico y se compararon algunos parámetros estructurales con los datos experimentales obtenidos por difracción de rayos X, estos resultados se muestran en la tabla XX.

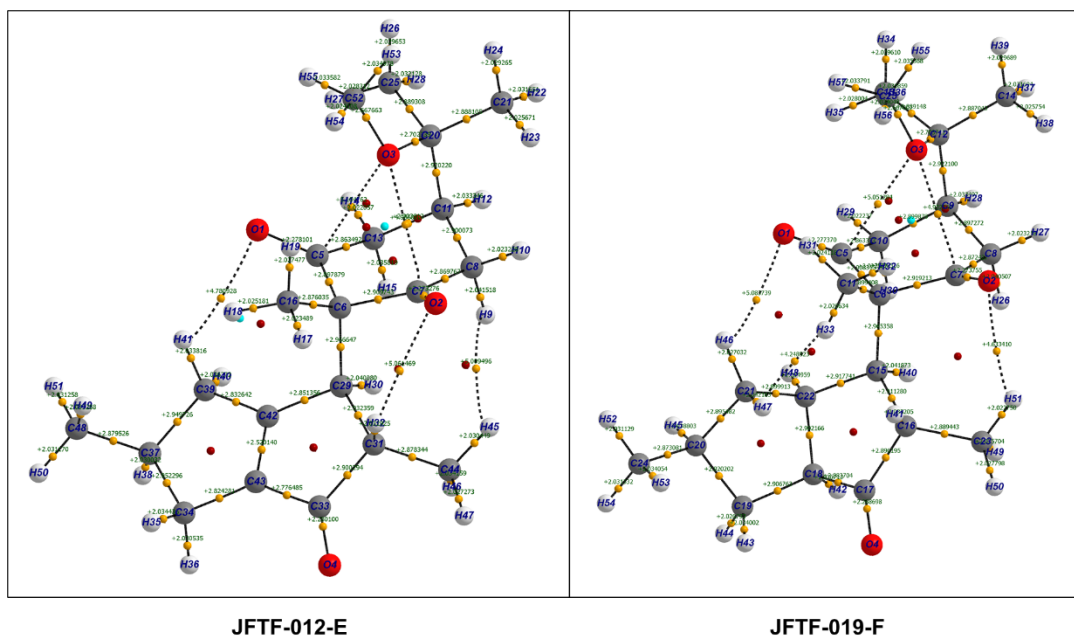


Figura 74. Densidades electrónicas teóricas. Los puntos amarillos representan los puntos críticos de enlace, los puntos azules representan los puntos críticos de caja, los puntos rojos representan los puntos críticos de anillo y las líneas representan las trayectorias de enlace.

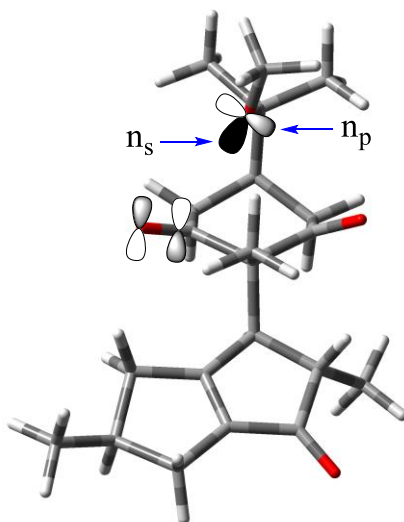
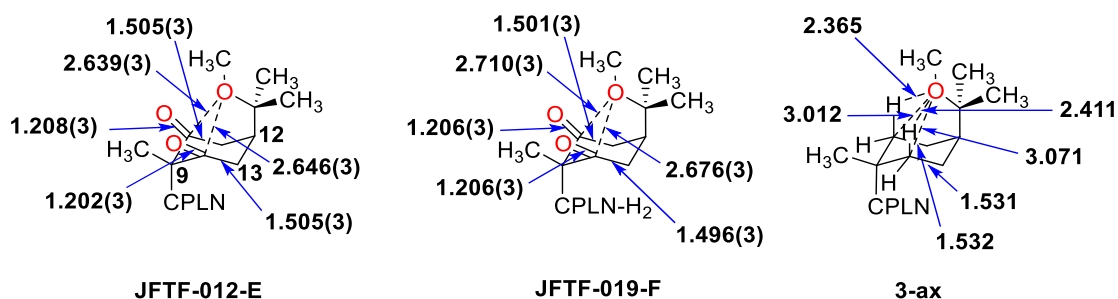


Figura 75. Distribución de los orbitales de naturaleza n_s y n_p en el compuesto JFTF-012-E.

Tabla XX. Parámetros estructurales experimentales del compuesto JFTF-012-E, JFTF-019-F y un derivado teórico (3-ax).



Segmento	JFTF-012-E ^a	JFTF-019-F ^a	3-ax ^a
MeO—C ₁₀ =O	102.4(2)	105.8(2)	
MeO—C ₁₄ =O	103.4(2)	107.2(2)	
DC ₁₀ (C ₉ C ₁₁ O)	1.2 (3)	2.0(2)	
Proy	108	103	
DC ₁₄ (C ₉ C ₁₃ O)	1.8 (3)	2.2(2)	
Proy	109	107	
DC ₉ —C ₁₂	3.046(3)	3.052(3)	3.082
C ₁₀ —C ₉ —C ₁₄ —C ₁₃	40.0(3)	33.9(3)	51.97
C ₉ —C ₁₄ —C ₁₃ —C ₁₂	52.1(2)	46.0(3)	51.12
C ₁₄ —C ₁₃ —C ₁₂ —C ₁₁	57.9(3)	55.2(2)	48.11
C ₁₀ —C ₁₁ —C ₁₂ —C ₁₃	57.1(3)	57.4(2)	52.44
C ₉ —C ₁₀ —C ₁₁ —C ₁₂	51.0(3)	51.1(3)	59.69
C ₁₄ —C ₉ —C ₁₀ —C ₁₁	39.6(3)	36.4(3)	55.82

^a En grados (°); ^b Distancia en Å.

3.5. Evaluación de la actividad citotóxica y antiherpética contra VHS-1, de los derivados obtenidos.

Se determinó la actividad citotóxica y antiherpética de los compuestos obtenidos mediante las transformaciones químicas de riolozatriona y citlalitriona previamente mencionadas, los resultados se muestran en la tabla XXI.

Tabla XXI. Actividad citotóxica y antiherpética de los compuestos obtenidos.

Compuesto	Células Vero	VHS-1	IS ^b
	CC ₅₀ , µg/mL ^a	IC ₅₀ , µg/mL ^a	CC ₅₀ /IC ₅₀
Riolozatriona ^c	384 ± 1.9	66 ± 8.6	5.8
Citlalitriona ^c	>500	>100	ND ^f
JFTF-012-E^d	1600 ± 43.1	147.2 ± 6.3	10.9
JFTF-019-F	> 2000	187.4 ± 10.1	> 10.7
JFTF-050	> 2000	> 500	ND ^f
JFTF-009-F	> 2000	> 500	ND ^f
JFTF-065	> 2000	> 500	ND ^f
JFTF-017-B	> 2000	> 500	ND ^f
JFTF-023-PPT	1575 ± 150.5	188 ± 20.2	8.4
JFTF-022	842 ± 13.2	355 ± 6.5	2.4
Aciclovir ^e	ND ^f	1.07 x 10 ⁻⁶ ± 0.3	ND ^f

^aDatos expresados como media (n = 3) ± DS. ^bIS es el índice de selectividad, IS = CC₅₀/IC₅₀. ^cRef [Melchor-Martínez et al., 2017]. ^dRef [Estrada Chavarría, 2016]. ^eControl positivo. ^fNo determinado.

CAPÍTULO 4

DISCUSIÓN

El mundo de los productos naturales es amplio, y uno de los grupos más grande que los constituyen, son los terpenos, los cuales poseen estructuras con una diversidad química impresionante. La gran mayoría de los terpenos son metabolitos secundarios de plantas, mientras que un número mucho más pequeño de ellos es producido por algunas especies de hongos, bacterias e insectos. Los terpenos son originados a partir de la unión de unidades de isopreno que posteriormente sufren reordenamientos y ciclaciones para formar diversos esqueletos de carbono [Lock de Ugaz, 1994; Romo de Vivar, 2006]. En este contexto se han desarrollado numerosos estudios biosintéticos emanados de los planteamientos biogenéticos de diversos tipos estructurales de diterpenoides [Rinkel & Dickschat, 2015]. Por ello, resulta interesante explorar el origen biogenético de esqueletos de diterpeno poco comunes como lo son el riolozano y el 9,13-ciclojatrofano (figura 3), de los cuales existe poca o nula información. Como una primera aproximación para obtener información de su biogénesis y su relación estructural, se plantearon modificaciones estructurales que permitan obtener datos teórico-experimentales sobre la biosíntesis de

riolozanos, secoriolozanos y 9,13-ciclojatrofanos, así como la relación biosintética entre ellos.

Hasta nuestro conocimiento, los reportes en la literatura sobre la transformación química de citlaltiriona y riolozatriona son escasos. De acuerdo con nuestros resultados de búsqueda solo se encontró un reporte que fue publicado por nuestro grupo de investigación sobre diversas transformaciones químicas de la riolozatriona. Todos los derivados descritos en ese reporte fueron evaluados contra el VHS-1 [Estrada Chavarría, 2016]. La actividad antiherpética *in vitro* [Silva-Mares et al., 2013], como *in vivo* [Tamez Fernández, 2017] de riolozatriona ya ha sido probada anteriormente.

En el presente trabajo se desarrollaron y aplicaron diversos métodos sintéticos para la transformación química de los diterpenoides riolozatriona y citlaltiriona. Adicionalmente, se llevó a cabo el estudio teórico de los mecanismos de reacción y conformaciones de los productos más importantes mediante métodos computacionales de química cuántica.

Para llevar a cabo las transformaciones químicas planteadas fue necesario obtener los diterpenoides citlaltiriona y riolozatriona con pureza aceptable y en cantidad suficiente. Dicha obtención se llevó a cabo mediante la metodología establecida en el laboratorio de extracción del departamento de Química Analítica de la Facultad de Medicina, UANL, y que ha sido descrita en el presente trabajo (sección **2.2.1**). A partir del extracto de diclorometano de 2

kilos de la raíz de *Jatropha dioica* se logró obtener 1 gramo de cada uno de los diterpenoides en forma de cristales, a los cuales se les realizó una caracterización mediante métodos cromatográficos y espectroscópicos para comprobar su identidad y determinar su pureza. Los cromatogramas obtenidos por CLAR mostrados en las figuras 6 y 8, muestran un solo pico cromatográfico con un tiempo de retención igual al compuesto utilizado como referencia, en ambos casos. En el caso de los espectros de ^1H -RMN en las figuras 7 y 9, se muestran las comparaciones de los compuestos purificados con los compuestos utilizados de referencia, y se pudo apreciar el mismo patrón de señales de hidrógeno demostrando así que los compuestos purificados corresponden a citlaltiriona y riolozatriona, respectivamente. Ambos compuestos se encontraron cromatográfica y espectroscópicamente puros (pureza relativa de 99%), por lo que se consideró factible utilizar estos compuestos para llevar a cabo las transformaciones químicas previamente descritas.

Transformación química de citlaltiriona en 9,13-ciclojatrofanos

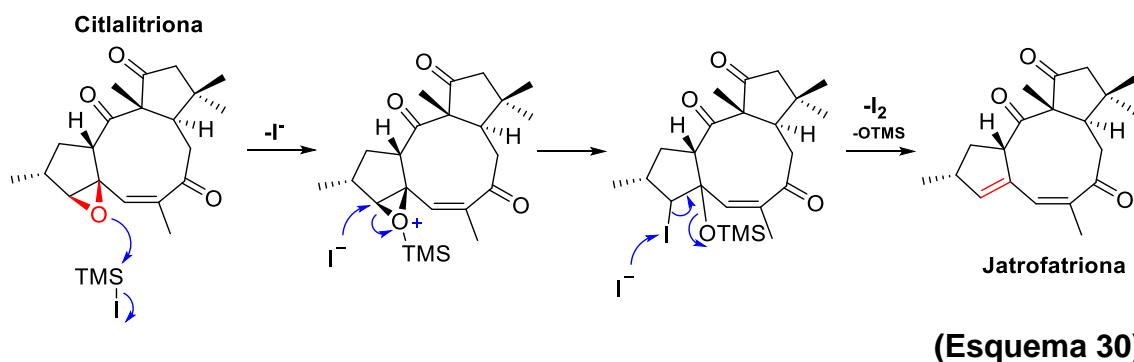
Se realizó una búsqueda bibliográfica con la finalidad de proponer las transformaciones químicas planteadas para citlaltiriona, a partir de la cual se encontró una amplia variedad de metodologías que han sido empleadas tanto en compuestos sintéticos como en productos naturales. Sin embargo, la selección de las condiciones se hizo de manera cuidadosa debido a que el diterpenoide citlaltiriona posee varios grupos funcionales que complican la elección de condiciones selectivas (ej. la apertura selectiva del grupo epóxido).

Debido a que jatrofatriona y 2S,9S,13S-iso-jatrofatriona (esquema 2), poseen la misma estereoquímica que citlalitriona en los carbonos 9 y 13, se realizaron cinco reacciones con citlalitriona enfocadas en la obtención de estos dos compuestos.

Existen reportes del uso del reactivo yodotrimetilsilano (TMSI) generado *in situ*, para desoxigenar el epóxido presente en una molécula de interés [Hardouin et al., 2002; Caputo et al., 1981]. La primera transformación llevada a cabo en citlalitriona, fue la desoxigenación del epóxido para la obtención de jatrofatriona. Para ello, se empleó un ácido de Lewis, el TMSCl, en conjunto con yoduro de sodio (NaI) para generar *in situ* el TMSI y acetonitrilo como disolvente.

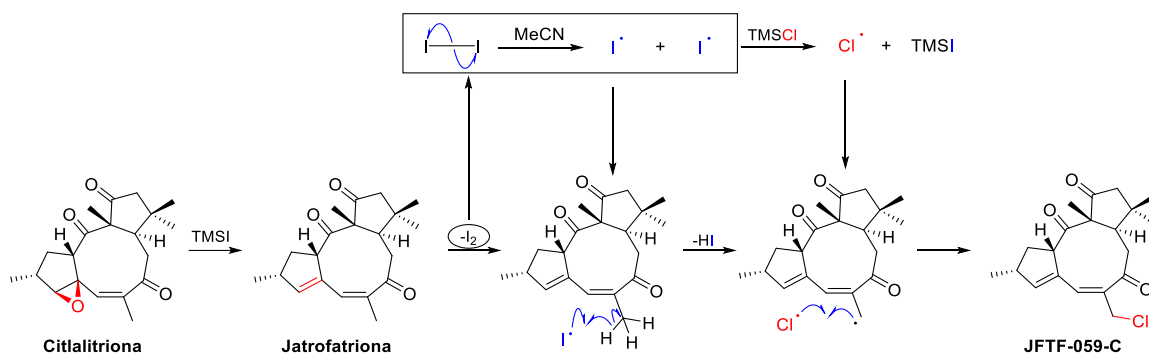
Los resultados obtenidos se muestran en las figuras 10 a 14, se llevó a cabo la comparación del espectro de ^1H -RMN del producto JFTF-043-Jatro con el espectro del compuesto jatrofatriona como se muestra en la figura 11, se identificó al compuesto como jatrofatriona y se obtuvo con un rendimiento del 10%. El uso de estas condiciones nos permitió realizar la desoxigenación de citlalitriona en bajo rendimiento, y además, se observó la presencia de otros compuestos, de los cuales solo se identificó al compuesto JFTF-059-C, mientras que el resto no pudieron ser identificados. Esta metodología presenta una baja selectividad para la desoxigenación del epóxido presente en citlalitriona, la cual ya había sido anticipada debido a que el reactivo TMSCl es empleado para llevar a cabo distintas reacciones en la que otro tipo de grupos funcionales pueden sufrir transformaciones, sobre todo aquellos con presencia

de oxígeno. Se ha reportado el uso del reactivo TMSI, sólo o en conjunto con NaI, para llevar a cabo la sililación de los grupos carbonilos generando silil-enol éteres [Krafft & Holton, 1983] o enonas [Sathesh & Sathiyarayanan, 2016], la adición a dobles enlaces del halógeno presente en los reactivos [Boudjouk et al., 1996], la desoxigenación de arilalquil- α -dicetonas [Yuan et al., 2017], y la apertura del epóxido generando clorohidrinas vecinales O-protegidas [Andrews et al., 1981]. Esto podría explicar la formación de los abundantes productos observados y el bajo rendimiento de la reacción. Basándonos en lo reportado por Caputo, R. y cols. [Caputo et al., 1981], se propuso un mecanismo de reacción para la formación de jatrofatriona, el cual que se muestra en el esquema 30. El mecanismo propuesto se explica a continuación: 1) el átomo de oxígeno del epóxido ataca al átomo de silicio del yodotrimetilsilano y se elimina un ion yoduro (I^-); 2) un ion yoduro ataca al carbono menos impedido del epóxido, causando su apertura; 3) el exceso de iones yoduro presentes en el medio, causa la eliminación del yodo en la molécula como yodo elemental y a su vez la eliminación del grupo -OTMS, 4) se genera una olefina en la molécula, dando lugar a la formación de jatrofatriona.



Como se mencionó anteriormente, a partir de la misma reacción se obtuvo el compuesto JFTF-059-C con un rendimiento del 5% a 25 °C. Se llevó a cabo la elucidación estructural del compuesto mediante Resonancia Magnética Nuclear de 1D y 2D (sección **ANEXOS**). De acuerdo al análisis de los espectros fue posible identificar una estructura similar al compuesto jatrofatriona con un sustituyente en la posición β' de la cetona α,β -insaturada (esquema 16), esta posición es inusual para una reacción mediada por TMSI, ya que generalmente se reportan adiciones al doble enlace o halogenaciones en la posición α al carbonilo. Se encontraron reportes de halogenaciones en la posición β' de la cetona α,β -insaturada, pero todas mediadas por radicales libres [Kádas et al., 1998; Kesteleyn et al., 1999; Ning et al., 2017]. Sako M. y cols., reportan al reactivo TMSI involucrado en mecanismos por radicales libres (deshalogenación reductiva) sin la necesidad de agregar iniciadores, esto se lo atribuyen a que TMSI tiene un potencial de oxidación bajo en acetonitrilo [Sako et al., 2001]. En este mismo contexto, en donde los compuestos con yodo presentan un potencial de oxidación bajo en acetonitrilo, Xiong C. y cols. reportan la participación del yodo molecular (I_2) en un mecanismo por radicales libres empleando acetonitrilo como disolvente [Xiong et al., 2020]. Con base en los reportes antes mencionados, y teniendo en cuenta la formación de yodo molecular en la desoxigenación de citlalitriona, se propuso un mecanismo por radicales el cual se muestra en el esquema 31. Este mecanismo podría comprobarse agregando inhibidores de radicales (ej. compuesto TEMPO), y verificar si hay formación o no del compuesto JFTF-059-C [Fernando et al.,

2019]. Se obtuvo un espectro de masas de alta resolución con el cual se pudo determinar que el sustituyente en la posición β' de la cetona α,β -insaturada es un átomo de cloro (**ANEXOS**).



(Esquema 31)

Para esta reacción se probaron dos condiciones de temperatura diferentes, a 25 °C y 70 °C. Se observó que al aumentar la temperatura a 70 °C se aumenta el rendimiento de jatrofatriona de 10 a 25%, mientras que para el compuesto JFTF-059-C se disminuye de un 5 a un 3%, los resultados se muestran en la tabla IV.

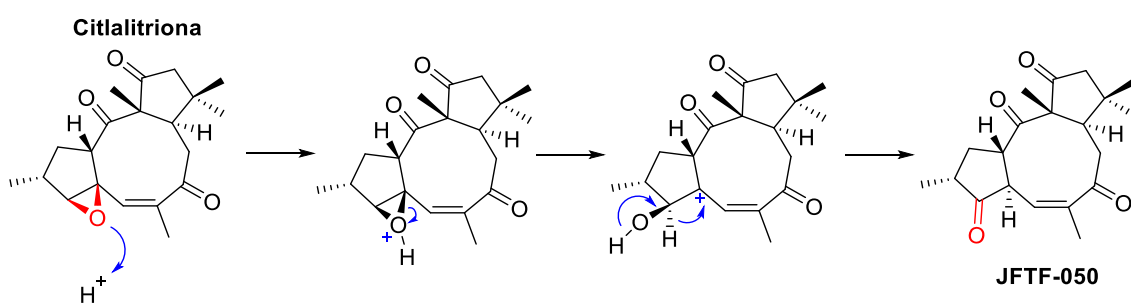
La segunda transformación llevada a cabo se trata de la apertura reductiva del epóxido presente en la molécula de citralitrona con el fin de formar los alcoholes correspondientes y realizar una posterior deshidratación para la obtención de compuestos de tipo 9,13-ciclojatrofano, encontrados en *J. dioica*.

La primera metodología que se empleó fue usando P_2I_4 como reactivo en presencia de una sal cuaternaria de amonio (como catalizador) a temperatura

ambiente, la cual se eligió de acuerdo con la búsqueda bibliográfica realizada. Los resultados obtenidos se muestran en las figuras 15 y 16, se llevó a cabo la comparación del espectro de ^1H -RMN del producto JFTF-014-Jatro con el espectro del compuesto jatrofatriona como se muestra en las figuras 16, se logró identificar al producto como jatrofatriona y se obtuvo con un rendimiento <5%. Esta metodología al igual que usando TMSI/Nal, permitió realizar la desoxigenación de citlalitriona, pero con bajo rendimiento. Se observó la presencia de otros compuestos, los cuales no pudieron ser identificados, pero podría tratarse de los alcoholes generados por la apertura del epóxido. A pesar de que ciertos autores reportan la apertura reductiva del epóxido [Telvekar & Rane, 2010], P_2I_4 , es un reactivo que exhibe una alta afinidad al oxígeno y es capaz de promover reacciones de sustitución, deshidratación y reducción [Krief & Telvekar, 2009], además, se ha empleado para la desoxigenación y reducción de epóxidos [Telvekar & Rane, 2010; Krief & Telvekar, 2009; Suzuki et al., 1978; Krief et al., 2005]. Es altamente reactivo y poco selectivo, lo cual puede llevar a la formación de múltiples productos difíciles de separar e identificar [Telvekar & Rane, 2010; Kirsanov et al., 1975]. Esto podría explicar la formación de abundantes compuestos y el bajo rendimiento del compuesto jatrofatriona.

La segunda metodología empleada incluye a *p*-TsOH como reactivo, en diclorometano a temperatura ambiente, metodología que se eligió de acuerdo con la búsqueda bibliográfica realizada. Los resultados obtenidos se muestran en las figuras 17 a 22. Se obtuvo un único producto con un rendimiento del 90% y su estructura se encuentra en el esquema 18. La elucidación estructural del

compuesto JFTF-050 se realizó mediante Resonancia Magnética Nuclear de 1D y 2D, espectroscopía de IR y Espectrometría de Masas de alta y baja resolución (los resultados se encuentran en **ANEXOS**). Esta metodología permitió realizar una conversión del epóxido presente en la molécula de citlalitriona, a un grupo carbonilo. Se encontró un artículo de revisión, en el cual se citan diversos trabajos donde el empleo de un ácido con compuestos que presentan un epóxido en su estructura puede llevar a cabo una conversión a compuestos carbonílicos [Jat & Kumar, 2019]. Basándonos en lo reportado por Prakash, G. K. S y cols [Prakash et al., 1999] quienes emplean al compuesto nafion-H, un polímero ácido sulfonado, se propuso un mecanismo de reacción el cual se muestra en el esquema 32. El mecanismo propuesto es el siguiente: 1) el epóxido es protonado; 2) ocurre la apertura del anillo oxirano hacia el carbono menos sustituido; 3) se genera un carbocatión terciario; 4) ocurre la migración de un hidruro hacia el carbocatión; y 5) se genera un carbono carbonílico.



(Esquema 32)

La tercera transformación llevada a cabo se enfocó en la isomerización del doble enlace presente en la molécula de jatrofatriona con el fin de formar los

compuestos de tipo 9,13-ciclojatrofano, encontrados en *J. dioica*. Sin embargo, con las dos metodologías empleadas (esquema 19 y 20) no se llevó a cabo ninguna reacción. Es probable que en ambas metodologías se emplearon condiciones muy suaves por lo que no se llevó a cabo la isomerización esperada. Será importante explorar otras condiciones de reacción que permitan la obtención de los isómeros de tipo 9,13-ciclojatrofano antes mencionados.

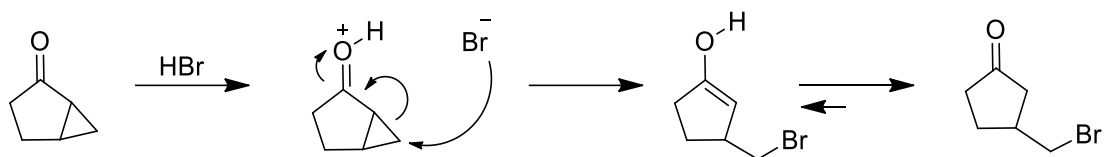
Es importante resaltar que en el presente trabajo se logró la obtención de jatrofatriona a través de la desoxigenación del epóxido presente en citlalitriona mediante dos metodologías distintas (TMSCl y P₂I₄). A pesar de los bajos rendimientos de las reacciones antes mencionadas, esta conversión representa un hallazgo importante por dos principales razones: la primera debido a que es posible obtener jatrofatriona a partir de citlalitriona, siendo este último, el que se encuentra en mayor proporción en *J. dioica*; y la segunda debido a que solo se ha reportado la conversión de jatrofatriona a citlalitriona, la cual es muy probable que sea la ruta biosintética [Yang et al., 2003]. Además, debe destacarse que como resultado de todas las reacciones realizadas a citlalitriona se obtuvieron dos compuestos de tipo 9,13-ciclojatrofano no reportados en la literatura.

Transformación química de riolozatriona en compuestos de tipo secoriolozano.

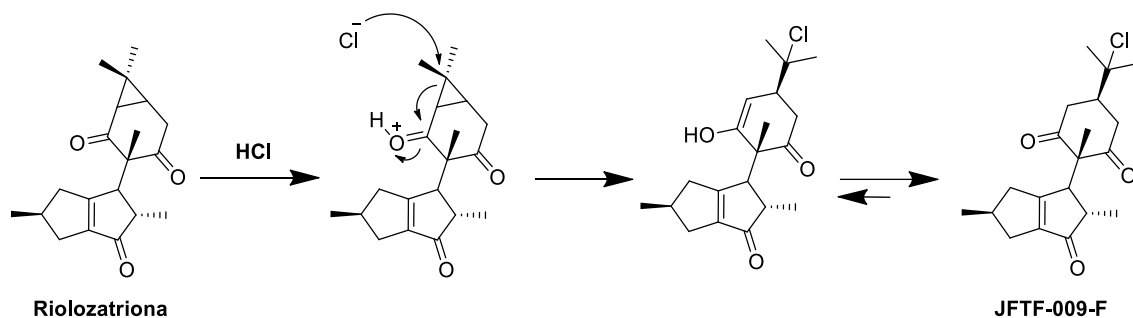
Las características estructurales del diterpenoide riolozatriona hacen que el comportamiento de la molécula frente a reactivos comúnmente utilizados en las síntesis orgánicas sea distinto a lo que se esperaría frente a una molécula sencilla que solo posee un grupo funcional. Siguiendo esta premisa, la búsqueda bibliográfica fue complicada debido a que la mayoría de las reacciones encontradas en la literatura son empleadas cuando solo están presentes uno o dos grupos funcionales, pero cuando la molécula posee más grupos y con reactividades similares, las metodologías tienden a tener baja selectividad y bajos rendimientos, debido a que todos estos pueden reaccionar simultáneamente en las condiciones de reacción empleadas.

La primera transformación planteada para riolozatriona fue una cloración; para este propósito se encontraron en la literatura tres reactivos con resultados prometedores (NCS, SO_2Cl_2 y TMSCl/NaCl). Estos reactivos se emplearon para la transformación de riolozatriona y los resultados se muestran en las figuras 24 a 38; se obtuvieron 2 productos con el uso de NCS (esquema 21), 4 productos con SO_2Cl_2 (esquema 22) y 1 producto con TMSCl/NaCl (esquema 23). La elucidación estructural de los compuestos obtenidos se realizó mediante Resonancia Magnética Nuclear de 1D y 2D, así como también espectroscopía de IR y Espectrometría de Masas de alta y baja resolución (los resultados se encuentran en **ANEXOS**). Los resultados obtenidos no fueron los esperados, ya

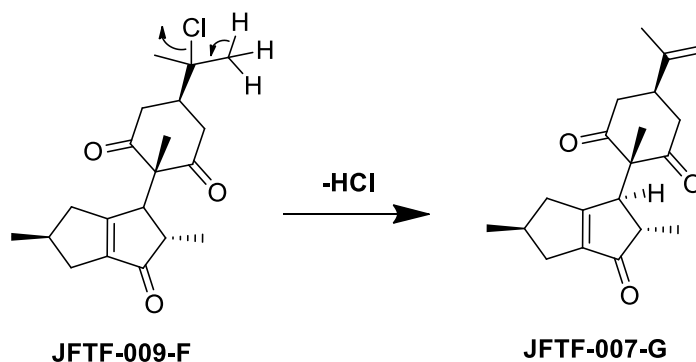
que se observó que con el reactivo NCS solo el compuesto JFTF-009-F se encuentra clorado, mientras que el compuesto JFTF-007-G presenta una olefina terminal, ambos productos se obtuvieron en rendimientos bajos (8.5% y 4%, respectivamente). Como se observa en el esquema 21, ningún compuesto presentó un átomo de cloro en la posición alfa al carbonilo; sin embargo, los dos productos muestran una ruptura en el anillo de 1,1-dimetilciclopropano, lo cual indica que el grupo que resultó más reactivo frente al NCS fue este anillo. Existen algunos trabajos de investigación donde se reporta la apertura del anillo ciclopropano mediante el uso de N-halosuccinimidas, como es el trabajo de Cossy y Furet [Cossy & Furet, 1995]. Estos autores reportaron la apertura del anillo ciclopropano y la oxidación del alcohol presentes en ciclopropilcarbinos mediante el uso de N-bromosuccinimida (NBS). El mecanismo propuesto involucra la formación de HBr y su posterior participación en la apertura del anillo ciclopropano mediante el ataque nucleofílico del Br^- (esquema 33). Si bien la NCS es fuente de ion cloronio (Cl^+), hay reportes que indican la formación de HCl a partir de la NCS condicionada por una descomposición mononuclear lenta [Janigová & Rychlý, 1991], esto podría sugerir que la formación del producto JFTF-009-F se llevó a cabo mediante el ataque nucleofílico de un ion Cl^- al anillo 1,1-dimetilciclopropano, provocando su apertura (esquema 34). La formación del producto JFTF-007-F se puede explicar a partir de una deshidrocloración del producto JFTF-009-F (esquema 35).



(Esquema 33)



(Esquema 34)



(Esquema 35)

En el caso del reactivo SO_2Cl_2 , se observó la formación de los mismos compuestos que en la reacción con NCS (JFTF-007-G y JFTF-009-F); además, se observaron dos compuestos adicionales, los cuales presentan de igual

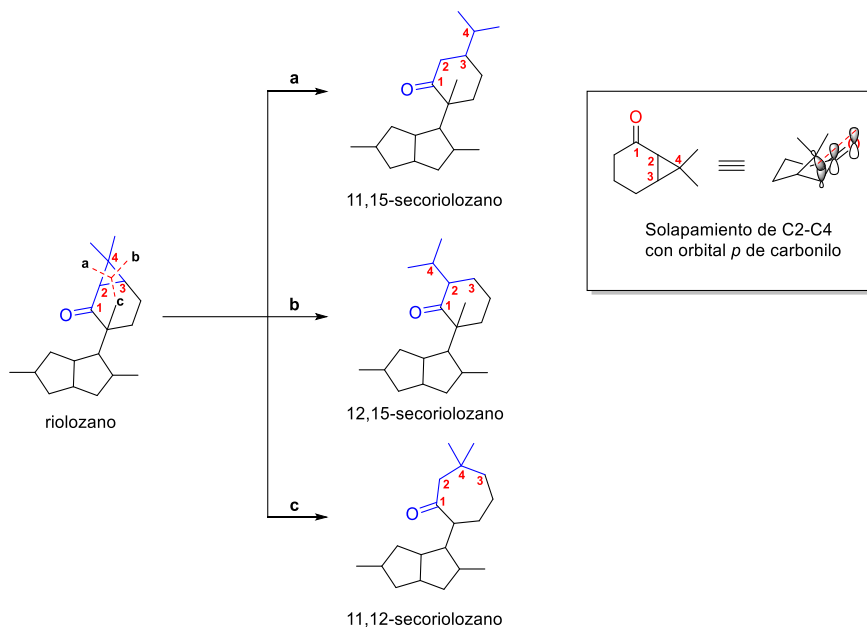
manera rupturas en el anillo del dimetilciclopropano (JFTF-015-H y JFTF-015-K) (esquema 22). En el caso de estos dos últimos, la apertura se llevó a cabo mediante un ataque nucleofílico posiblemente realizado por el agua presente en el frasco de reacción, ya que se observa la presencia de un grupo hidroxilo en el carbono donde se encuentran los dos metilos. El agua presente en la reacción puede provenir de la humedad del ambiente o de la humedad presente en los disolventes y los reactivos utilizados, esto se podría corroborar realizando la reacción en condiciones anhidras.

Para la reacción de riolozatriona con TMSI/NaCl, cuyos resultados se encuentran en el esquema 23 y la figura 38, se observó la formación del compuesto JFTF-009-F con un rendimiento del 50%, un rendimiento mucho más alto comparado con las otras metodologías empleadas (tabla XI). Se encontraron dos reportes donde emplean TMSI o TMSI en combinación con un nucleófilo, para generar la apertura del anillo ciclopropano de ciclopropil-cetonas (ciclopropanos deficientes de electrones) [Miller & McKean, 1981; Dieter & Pounds, 1982]. En estos reportes se genera la apertura del anillo mediante el ataque del nucleófilo, lo cual concuerda con nuestros resultados. Esta metodología permitió la obtención de mayor cantidad del compuesto JFTF-009-F para su caracterización completa. Así mismo, la metodología puede ser empleada para introducir otros nucleófilos a la molécula.

De acuerdo con los compuestos obtenidos, se observó que el anillo del 1,1-dimetilciclopropano resultó ser el grupo más reactivo en las condiciones de reacción empleadas.

De acuerdo a la literatura, las ciclopropil-cetonas se comportan de manera similar a las cetonas α,β -insaturadas, por lo tanto son susceptibles a ataques nucleofílicos y generan una ruptura en el anillo. Esta ruptura del anillo de ciclopropano se puede dar de 3 diferentes maneras (esquema 36) dependiendo de manera importante de la estructura molecular, de los grupos funcionales presentes en el anillo y de la naturaleza de los reactivos utilizado [Attah-Poku et al., 1983; Maiti & Lahiri, 1998]. Debido al solapamiento del enlace C2-C4 del anillo de ciclopropano con el orbital *p* del carbonilo vecino (esquema 36), se ha encontrado que se favorece la ruptura de este enlace. Se ha reportado que el enlace C2-C3 del anillo sufre una ruptura en las adiciones 1,4 mediadas por electrófilos. Para los dos casos antes mencionados se encontraron múltiples reportes en artículos de revisión. [Cavitt et al., 2014; Budynina et al., 2017]. En el caso de la ruptura del enlace C3-C4, que es poco común, se ha encontrado un reporte en la literatura en el que se describe que se lleva a cabo vía radicales libres, en presencia de un segundo carbonilo como sustituyente del anillo de ciclopropano y HCl anh [Maiti & Lahiri, 1998]. Con base en nuestros resultados, dos de los compuestos siguen la vía **a**, la más común (JFTF-007-G y JFTF-009-F), y dos compuestos podrían seguir la vía **b** (JFTF-015-H y JFTF-015-K). Es posible que las condiciones de reacción (alta temperatura y la naturaleza de los reactivos) y el arreglo espacial de riolozatriona permitan la

ruptura por la vía **b**, pero también puede ser que el mecanismo de reacción sea diferente y se dé por otras vías. Por lo tanto, se requieren de más estudios teórico-experimentales para establecer los mecanismos de reacción de los compuestos JFTF-015-H y JFTF-015-K.



(Esquema 36)

Si bien los anteriores no fueron los resultados que se esperaban, estas metodologías permitieron la obtención de compuestos de tipo secoriolozano de manera directa; en este caso se trata de 2 compuestos con esqueleto de tipo 11,15-secoriolozano, el cual no ha sido descrito en *J. dioica*, y dos compuestos con esqueleto de tipo 12,15-secoriolozano, el cual ya ha sido previamente identificado por nuestro grupo de trabajo en *J. dioica* (figura 76). Es importante mencionar que Estrada-Chavarría en su tesis de maestría logró obtener un compuesto con el esqueleto de tipo 11,15-secoriolozano al realizar la apertura del 1,1-dimetilciclopropano presente en riolozatriona con un ácido de Lewis

(Yb(OTf)₃) y metanol. Cabe destacar que este compuesto presentó un aumento en la actividad antiherpética contra el VHS-1, comparado con la actividad de riolozatriona, por lo que resulta útil seguir explorando nuevas metodologías para la obtención de este tipo de derivados buscando mejorar el rendimiento, ya que al igual que con nuestras metodologías en la tesis de Estrada Chavarría se reportaron rendimientos bajos (12%) [Estrada Chavarría, 2016].

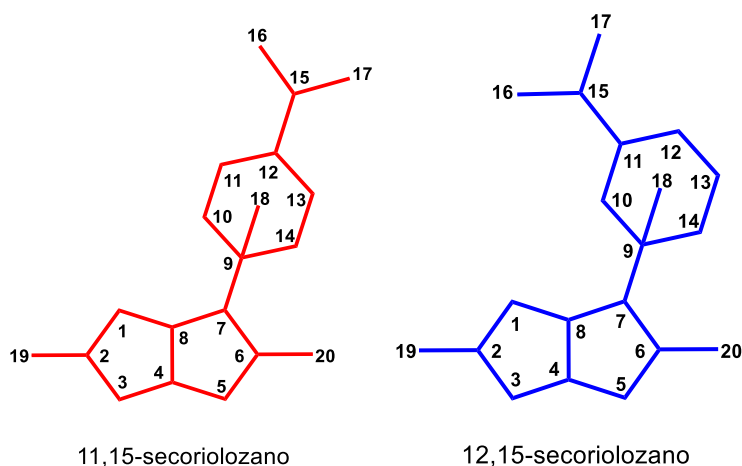
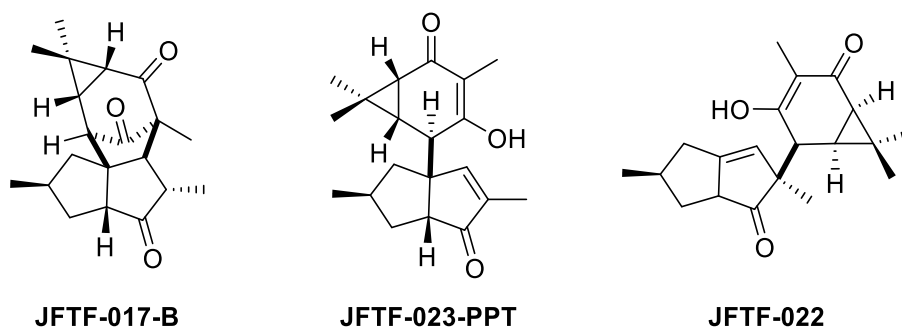


Figura 76. Esqueletos de los compuestos obtenidos de la reacción de riolozatriona con NCS y SO₂Cl₂.

Otra de las transformaciones planteadas fue la oxidación de riolozatriona asistida por base, para lo cual se emplearon dos bases distintas (*t*-BuOK y MeOK) con la finalidad de obtener el compuesto peroxiriolozano (esquema 8, 12 y 13). La primera metodología involucró la base *t*-BuOK en THF a 0 °C en presencia de aire, que fue descrita por Novkovic y cols. para la incorporación de oxígeno en compuestos carbonílicos [Novkovic et al., 2015]. Los resultados obtenidos se muestran en las figuras 39 a 47. Se llevó a cabo la elucidación estructural de los dos productos mediante RMN de 1D y 2D, IR, MS, HRMS y se

confirmó su configuración absoluta mediante cristalografía de Rayos X (figuras 46 y 47). Los productos obtenidos para esta reacción son compuestos inusuales, no reportados en la literatura, cuyas estructuras se muestran en el esquema 37. El compuesto JFTF-017-B es un compuesto que presenta un sistema de 5 anillos fusionados de 5/5/5/6/3, lo cual demuestra que la base generó una ciclación en la molécula de riolozatriona, mientras que el compuesto JFTF-023-PPT es un producto β -cetoenólico y representa una transposición del sistema 1,3-ciclohexanodiona del C7 al C8.



(Esquema 37)

La segunda metodología empleada involucró la base MeOK en MeOH a temperatura ambiente y en presencia de aire. Los resultados obtenidos se muestran en las figuras 48 a 54. La elucidación estructural del producto se llevó a cabo mediante RMN de 1D y 2D, IR, MS, HRMS, pero no se pudo realizar el análisis por difracción de Rayos X, debido a que los cristales obtenidos se fundían al realizar el experimento, a consecuencia de su bajo punto de fusión. Se obtuvo un único producto con un rendimiento de 90% y se trata de un

compuesto no reportado en la literatura cuya estructura se muestra en el esquema 37. El compuesto JFTF-022 es un producto β -cetoenólico y representa una transposición del sistema 1,3-ciclohexanodiona del C7 al C6. Este compuesto presenta una estructura muy similar al compuesto JFTF-023-PPT, así como también presenta un patrón de señales de hidrógeno similar en el espectro de ^1H -RMN que se muestra en la figura 52. Mediante los experimentos de RMN de 2 dimensiones fue posible establecer hacia qué carbono se había transpuesto el sistema 1,3-ciclohexanodiona, en cada caso. El acoplamiento dipolar entre H-4 con H-3 β y H-13, y de H-13 con H-16 observado en los experimentos NOESY asegura el acomodo del grupo ciclohexanona en C-6 y de H-4 en C-4, lo cual se puede relacionar con el resto de la molécula, cuya estereoquímica absoluta fue definida previamente en riolozatriona. Debido a ello, la estereoquímica absoluta del compuesto JFTF-022 quedó definida.

Es importante destacar que los compuestos obtenidos a partir de ambas metodologías presentan esqueletos de carbono que a la fecha no han sido reportados en la literatura y tampoco aislados de la planta estudiada (*J. dioica*) (esquema 37).

Se puede observar que el cambio de base genera una selectividad en el tipo de productos que se obtienen. Esto puede deberse a dos factores: al arreglo estructural de la riolozatriona (que le confiere una reactividad excepcional), y al impedimento estérico de la base empleada. Al analizar el modelo tridimensional de riolozatriona (figura 77), se observa como el hidrógeno ácido del C6 se

encuentra más impedido que el hidrógeno ácido del C13, el cual se encuentra más expuesto. Con base en este análisis, es probable que el *t*-BuOK al ser una base muy voluminosa, solo puede extraer el protón ácido del C13, mientras que el MeOK al ser una base menos voluminosa es capaz de extraer ambos hidrógenos ácidos (C6 y C13), lo cual explicaría la enolización del carbonilo C14 con *t*-BuOK y la enolización de los carbonilos C5 y C14 con MeOK.

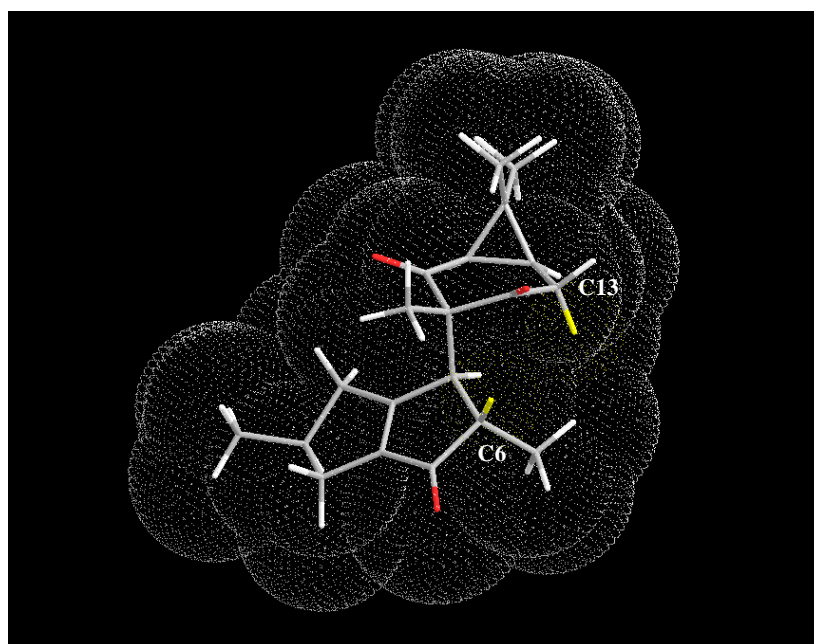


Figura 77. Modelo tridimensional de riolozatriona. En amarillo se muestran los hidrógenos que podrían presentar cierta áidez del C6 y C13.

Con base en estas observaciones se decidió analizar la estabilidad de los compuestos JFTF-023-PPT y JFTF-022, respecto a riolozatriona mediante un cálculo teórico de energía empleando el método de funcionales de la densidad (DFT) descrito en la sección **2.2.6.1**. En la figura 78 se puede observar la diferencia de energía de los compuestos respecto a riolozatriona. El compuesto

JFTF-023-PPT es menos estable que riolozatriona por 0.06 kcal/mol, pero más estable que el compuesto JFTF-022 por 8.66 kcal/mol. El compuesto JFTF-022 es el menos estable y por lo tanto se trata de un producto de control cinético; mientras que el compuesto JFTF-023-PPT es más estable y es un producto de control termodinámico.

Esto concuerda con lo observado de manera experimental, ya que los cristales del compuesto JFTF-022 fueron inestables lo cual impidió llevar a cabo el análisis por difracción de rayos X, lo cual no sucedió con los cristales del compuesto JFTF-023-PPT.

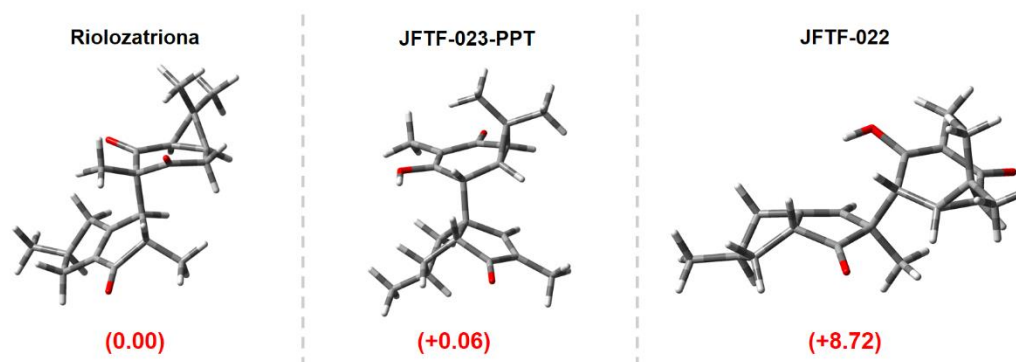


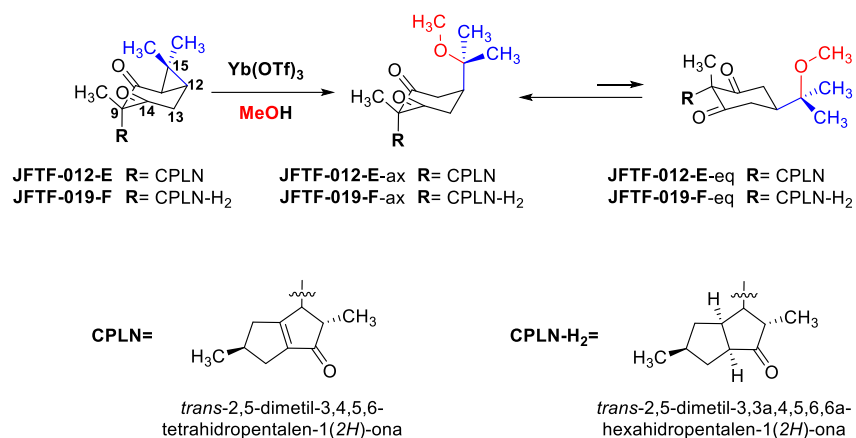
Figura 78. Geometría optimizada de los estados estacionarios, energía relativa (en paréntesis, kcal/mol) de riolozatriona, JFTF-023-PPT y JFTF-022 al nivel M06-2X/6-31+G(d,p).

Una vez analizada la reactividad de riolozatriona frente a las dos bases orgánicas, se decidió probar su reactividad frente a un ácido orgánico, en este caso el ácido fórmico, ya que se encontró un reporte donde se emplea para la

apertura del anillo de 1,1-dimetilciclopropano [Appendino et al., 2001]. Se hizo reaccionar a riolozatriona con ácido fórmico al 88%, los resultados obtenidos se muestran en las figuras 55 a 58. Se obtuvo un único producto con un rendimiento de 98% y se trata de un compuesto no reportado en la literatura cuya estructura se muestra en el esquema 26. La elucidación estructural del producto se llevó a cabo mediante RMN de 1D y 2D. El acoplamiento dipolar entre el H del grupo formilo y H-18 observado en los experimentos NOESY asegura el acomodo axial del sustituyente en C-12, lo cual se puede relacionar con el resto de la molécula, cuya estereoquímica absoluta fue definida previamente en riolozatriona. Debido a ello, la estereoquímica absoluta del compuesto JFTF-065 quedó definida. El compuesto JFTF-065 presenta un esqueleto de tipo 11,15-secoriolozano y fue generado por la ruptura del anillo 1,1-dimetilciclopropano realizada por ácido el cual actuó como nucleófilo. Debido a los altos rendimientos de esta reacción, se podría emplear esta metodología para generar otros derivados de tipo 11,15-secoriolozano, a partir del compuesto JFTF-065.

Otra metodología empleada para la apertura del anillo de 1,1-dimetilciclopropano fue la descrita por Estrada Chavarría en su tesis de maestría [Estrada Chavarría, 2016]. Se realizaron las reacciones con un ácido de Lewis ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$) con riolozatriona y su derivado reducido del doble enlace. A partir de los crudos de reacción se lograron obtener los compuestos JFTF-012-E y JFTF-019-F, como se muestra en el esquema 27. Ambos derivados

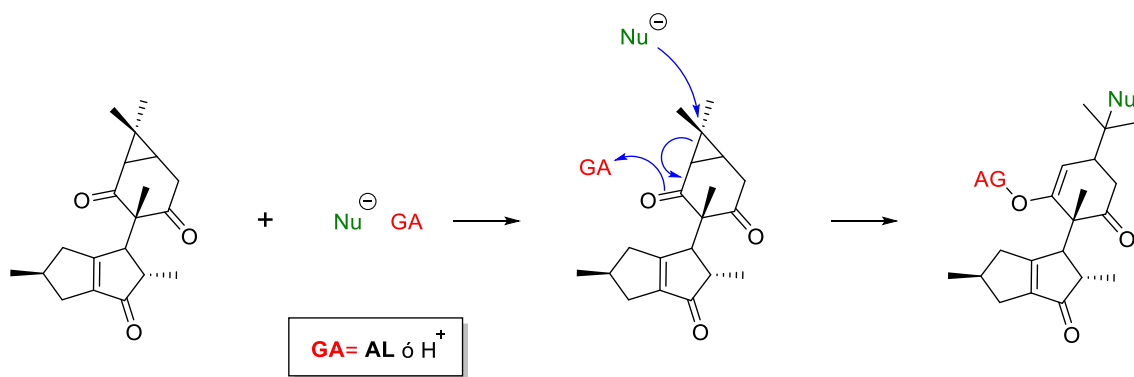
presentan una apertura en el anillo 1,1-dimetilciclopropano y la presencia de un grupo metoxilo en C-15, dando lugar a un esqueleto de tipo 11,15-secoriolozano. Se obtuvieron cristales para la difracción de rayos X con la cual se logró determinar la configuración absoluta de ambos compuestos (figuras 66 y 67). Además, se llevó a cabo un análisis conformacional mediante experimentos de Resonancia Magnética Nuclear a través de experimentos 1D NOESY Selectivo, los cuales se muestran en las figuras 68 y 69. A partir de este análisis se identificó que los compuestos en solución presentan una conformación *trans*-diaxial respecto a la 1,3-ciclohexanodiona, misma conformación que se observó en los cristales mediante difracción de rayos X (esquema 38). Este hallazgo fue de gran importancia e interés para nosotros, ya que se esperaba que la preferencia conformacional de los compuestos fuera *trans*-diecuatorial debido a que la 1,3-ciclohexanodiona presenta sustituyentes voluminosos e impedidos [Wiberg et al., 2000]. Mediante una inspección cuidadosa de las moléculas, surgió la idea sobre interacciones estereoelectrónicas intramoleculares que generaban esta preferencia conformacional. Con esta idea en mente, se decidió estudiar de manera teórica por métodos DFT estas interacciones estereoelectrónicas para determinar la energía asociada a ellas, lo cual se discute en la siguiente sección.



(Esquema 38)

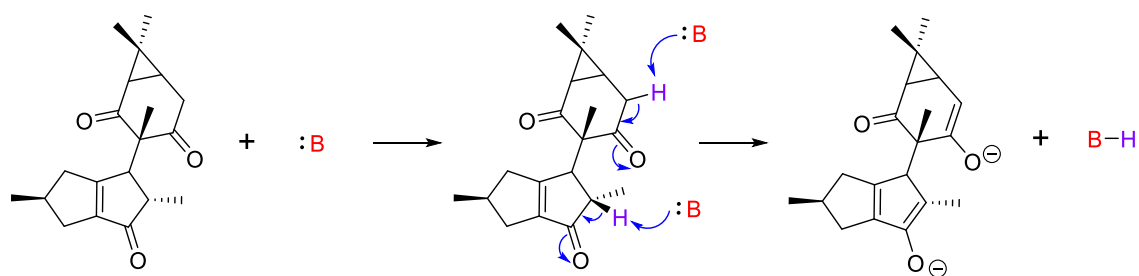
El empleo de las distintas metodologías empleadas en este trabajo de tesis permitió la obtención de productos con una diversidad estructural interesante como lo son los compuestos JFTF-017-B, JFTF-023-PPT y JFTF-022 (esquema 37).

Con base en nuestros resultados, la presencia de un ácido (orgánico, inorgánico o de Lewis) y un nucleófilo, el cual puede ser el mismo ácido, genera una selectividad hacia la apertura del anillo 1,1-dimetilciclopropano (esquema 39), mientras que la presencia de una base orgánica fuerte genera selectividad hacia la eliminación de los H ácidos *alfa* a los carbonilos y la generación de enolatos (esquema 40). Sería interesante seguir explorando la reactividad de riolozatriona frente a distintas bases, tanto orgánicas como inorgánicas.



GA= Grupo Activante, AL= Ácido de Lewis

(Esquema 39)



(Esquema 40)

Estudio teórico de las transformaciones químicas realizadas mediante métodos computacionales.

Se estudiaron computacionalmente las transformaciones de riolozatriona asistidas por base (*t*-BuOK y MeOK). Se empleó el funcional M06-2X debido a que ha sido recomendado para el estudio de propiedades termoquímicas y cinéticas [Zhao & Truhlar, 2008a, 2008b]. Se plantearon los mecanismos de reacción para cada caso y se muestran en los esquemas 28 y 29. Para la

reacción con *t*-BuOK se planteó un mecanismo de Michael intramolecular para la formación del compuesto JFTF-017-B, y un mecanismo retro-Michael a través de un mecanismo cíclico, para la formación del compuesto JFTF-023-PPT (esquema 28). Para la reacción con MeOK se planteó un mecanismo pseudopericíclico en el cual se requiere la doble enolización de riolozatriona para la formación del compuesto JFTF-022 (esquema 29).

Reacción de Michael y retro-Michael.

Ambos mecanismos de reacción se estudiaron de manera computacional a través de las etapas elementales que generan la conectividad observada en el producto. Debido a la complejidad para la simulación computacional de estas etapas por la cantidad de moléculas de disolvente, se decidió abordar un modelo simplificado incorporando una molécula de agua. Inicialmente, el mecanismo involucra una adición tipo-Michael, que requiere la conversión del carbonilo C14 presente en riolozatriona, a un enol, y este debe adicionarse al doble enlace presente en la molécula. Se optimizaron tres confórmeros y para la adición nucleofílica se obtuvo una energía de activación (E_a) de 11.51 kcal/mol (Figura 70).

El enol del carbonilo C5, producto de la primera etapa elemental, debe ser protonado en una segunda etapa elemental, lo cual puede ocurrir mediante dos vías: la vía *endo* y la vía *exo*, esto respecto a la ciclopentalenona (Figura 71).

La protonación más adecuada es por la vía *endo* con una energía de activación de 22.33 kcal/mol (Figura 71A).

En el caso de la vía *exo* el reactivo debe alcanzar 48.34 kcal/mol para remontar el estado de transición, energía que explica su inexistencia entre los productos de la reacción, aun cuando la reacción es exotérmica por 14.37 kcal/mol (Figura 71B).

El mecanismo de formación del compuesto JFTF-023-PPT, el cual involucra una reacción de apertura del anillo de 5-miembros, se estudió mediante tres aproximaciones diferentes. Inicialmente, se trató de mantener las condiciones estereoelectrónicas para una fragmentación de Grob, utilizando dos diferentes tipos de conjugación en los reactivos. Se obtuvieron energías de activación de 54.48 kcal/mol para la fragmentación con conjugación extendida, y una energía de activación de 51.89 kcal/mol para la fragmentación con conjugación no extendida (Figura 72A y 72B, respectivamente). Sin embargo, estas aproximaciones presentaron energías de activación muy elevadas, tomándose en cuenta que esta reacción sucede en condiciones muy suaves. Esta energía obtenida para ambas aproximaciones puede deberse a la fragmentación de un enlace sigma (C-H). La tercera aproximación consistió en un enfoque retro-Michael a través de un mecanismo cíclico con una energía de activación de 26.56 kcal/mol, lo cual es más razonable para esta transformación debido a su baja energía y considerando las condiciones de reacción ($E_a < 30$ kcal/mol) (Figura 72C).

Se conoce que las reacciones tipo Michael son muy utilizadas en la síntesis de productos naturales, debido a su habilidad para formar enlaces C-C [Nising & Bräse, 2008], e inclusive hay reportes de este tipo de reacción vía intramolecular en la biosíntesis de algunos metabolitos secundarios [Poon et al., 2002].

Reacción pseudopericíclica.

La cuidadosa inspección de la conformación de riolozatriona, llevó a establecer la presencia de orbitales moleculares ortogonales (del enlace C7-C9) a los planos en los que se ubican el resto de orbitales que participan en la reacción (fragmento de dicetona y ciclopentalenona), que permiten mantener la simetría necesaria para que cualquier número de electrones involucrados participen en un proceso pericíclico, en este caso de orden [5+3], independientemente de que cumpla o no con las reglas de Woodward y Hoffmann establecidas para este proceso [Woodward & Hoffmann, 1969]. Estas reacciones se llaman pseudopericíclicas y de acuerdo con Lemal, “Ninguna reacción pseudopericíclica puede ser prohibida por la simetría de los orbitales” [Ross et al., 1976].

Los reordenamientos [3,5]-sigmatrópicos pseudopericíclicos son poco comunes, sin embargo, se ha reportado que algunos sistemas moleculares como acetimidatos, cumarinas, esteres y polienos experimentan este tipo de reacción [Sharma et al., 2015; Rajale et al., 2018; Birney et al., 1999; Birney & Wagenseller, 1994; Silva López et al., 2016].

Esta transformación para un sistema plano está prohibida por la simetría. Aunque, riolozatriona no es un sistema plano, esta transformación se puede llevar a cabo debido a que un segmento se encuentra localizado fuera del plano, razón por la cual se emplea el prefijo *pseudo*. Sin embargo, se ha propuesto una definición de una reacción pseudopericíclica restringida a un sistema de reactivo específica, donde se lleva a cabo la participación de un par de electrones no apareados. [Hare & Tantillo, 2017].

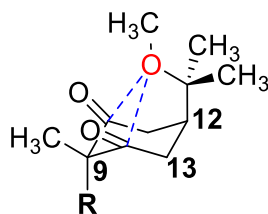
Para comprobar el mecanismo de reacción, se llevó a cabo un estudio computacional por DFT, mediante el cual se estudió la etapa elemental de formación del esqueleto del JFTF-022 a partir de riolozatriona al nivel de teoría M06-2X/6-31+G(d,p). Se emplearon la constante dieléctrica del metanol y átomos de litio como contraion de los enolatos requeridos, debido a las limitaciones computacionales. Como se puede observar en la figura 73, el reactivo intermediario muestra una fuerte preferencia por formar agregados en donde al menos un átomo de litio puentea los grupos carbonilo que permiten la orientación adecuada de los enlaces que producen la transposición. De acuerdo con Schleyer esta preferencia del átomo de litio se debe a factores electrostáticos y de los orbitales [Schubert et al., 1982]. Al nivel de teoría empleado, la reacción es exotérmica por 29.10 kcal/mol, con una energía de activación de 20.78 kcal/mol, valor que compara bien con reacciones similares [Birney et al., 1999; Birney & Wagenseller, 1994]. Es interesante resaltar que en el producto cada átomo de litio puentea dos carbonilos, mientras que tanto en el

reactivo, como en el estado de transición solo un litio puentea los dos carbonilos involucrados en la reacción. En el reactivo el átomo de litio se coordina con el doble enlace C4-C8 con distancias de interacción de 2.819 (C4) y 2.853 Å (C8) respecto a los átomos de carbono, mientras que en el estado de transición estas distancias son 4.373 y 4.709 Å, y en el producto 2.831 y 3.955 Å, distancias concordantes con la pérdida de densidad electrónica en el doble enlace como consecuencia de la evolución de la reacción.

Se lograron determinar las longitudes de enlace relevantes con la evolución de la reacción, las cuales concuerdan con la formación del enlace sencillo C6-C3, y la pérdida del enlace C7-C9, siendo este último el que se encuentra elongado en el reactivo (calculado en 1.583 Å y determinado por rayos X de 1.574 Å [Melchor-Martínez et al., 2017]). La perpendicularidad entre los dos fragmentos moleculares es un índice de la ortogonalidad de los orbitales, la cual es fundamental para que una reacción pseudopericíclica se lleve a cabo, y esta se puede apreciar cuando los ángulos en el estado de transición son próximos a 90°. Se determinaron estos ángulos y se obtuvieron los siguientes resultados: O-C14-C16= 99.03°, C5-C6-C14 = 86.7°, C8-C7-C9= 91.56° y C7-C9-C14= 98.0°, los cuales siguen perpendicularidad entre los dos fragmentos moleculares. La evolución de la formación y ruptura de los enlaces sugieren que el proceso es concertado y asincrónico.

Estudio de las interacciones estereoelectrónicas intramoleculares de 1,3-ciclohexanodionas.

La geometría de los compuestos JFTF-012-E y JFTF-019-F se optimizó al nivel de teoría M06-2X/6-31+G(d,p) y posteriormente se emplearon estas estructuras optimizadas para realizar el estudio de densidades electrónicas teóricas mediante el programa AIMSAll, que se muestran en la figura 74. Estos resultados mostraron una interacción mediante trayectorias de enlace entre el átomo de oxígeno del grupo metoxilo con los carbonilos C10 y C14 (esquema 41), para ambos compuestos; esto lleva a pensar que esta interacción ancla al compuesto en una conformación *trans*-diaxial y es la responsable de esta preferencia conformacional.



JFTF-012-E **R=CPLN**
JFTF-019-F **R= CPLN-H₂**

(Esquema 41)

El análisis NBO, permite la evaluación de pares de electrones no compartidos en la participación en la interacción estereoelectrónica [Emamian et al., 2019]. Se realizó un análisis de NBO para el compuesto JFTF-012-E en el ángulo en el

que se produce la interacción máxima $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$, y se observó que el átomo de oxígeno del grupo éter tiene dos pares de electrones diferenciados distribuidos perpendicularmente entre sí, como se muestra en la figura 75. Un par tiene naturaleza $n_{O(s)}$, con 40% de carácter s y 59,91% de carácter p , y el otro par tiene naturaleza $n_{O(p)}$ con 99,99% de carácter p .

En el caso del grupo carbonilo, dos orbitales pueden aceptar transferencia electrónica. Uno es el orbital π^* compuesto por un orbital atómico de carbono con un carácter 100% p y el otro con un orbital atómico del carácter 100% p en el átomo de oxígeno. Mientras que los orbitales σ y σ^* están constituidos por una contribución de orbital de 30% de carácter s y 70% de carácter p para el átomo de carbono; y 44,8% de carácter s y 55,2% de carácter p para el átomo de oxígeno, respectivamente.

Aunque el orbital $n_{O(s)}$ tiene una mejor capacidad para donar densidad de electrones en comparación con el orbital $n_{O(p)}$, el valor de energía es notablemente menor con un valor máximo de $n_{O(p)} = 4.5$ con respecto a $n_{O(s)} = 7.9$ kcal/mol. Esto puede atribuirse a una disposición geométrica inapropiada del orbital $n_{O(p)}$ que contribuye a la interacción $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$.

A su vez, para corroborar estas interacciones se realizó un análisis de los parámetros estructurales a partir de los datos de difracción de rayos X de los cristales obtenidos para ambos compuestos, y se compararon con un derivado teórico (3-ax) el cual carece de los grupos carbonilos en las posiciones 10 y 14, estos resultados se muestran en la tabla XX. Con base en estos resultados se

pudo observar una preferencia diaxial más pronunciada por el compuesto hidrogenado JFTF-019-F, lo que contrasta con la preferencia ecuatorial del ciclohexano para este tipo de sustituyentes. Se observó que la forma del ciclohexano en el segmento C10—C9—C14 se aplana. Como resultado, la interacción O---C=O podría reforzarse, ya que las distancias interatómicas entre el átomo de oxígeno MeO y los grupos carbonilo se acortan de 2.710 y 2.676 a 2.639 y 2.646 Å, comparado con JFTF-012-E. Además, la distancia C9---C12, una medida del cambio de la geometría molecular que se correlaciona con la compresión estérica aumenta ligeramente de 3.046 (3) y 3.045 (3) Å en JFTF-012-E a 3.052 (3) Å en JFTF-019-F.

En el derivado teórico 3-ax, el efecto del sustituyente $\text{—C(CH}_3)_2\text{(OCH}_3\text{)}$ se puede evaluar en un entorno molecular donde los efectos dipolares, electrostáticos y estereoelectrónicos se han reducido sustancialmente. En este compuesto se observó una preferencia por la conformación *trans*-diecuatorial.

Un análisis más profundo teórico-experimental fue llevado a cabo por nuestro grupo de trabajo con la finalidad de caracterizar y comprobar la interacción $\text{no} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ presente en ambos compuestos metoxilados [Tamez-Fernández et al., 2021].

Actividad citotóxica y antiherpética contra VHS-1 de los derivados obtenidos.

Se evaluó la actividad citotóxica y antiherpética *in vitro* de los compuestos obtenidos con la finalidad de ver cómo es que los cambios químicos realizados a las estructuras de riolozatriona y citlalitriona repercuten en su actividad biológica. Estos resultados se muestran en la tabla XXI.

De acuerdo con los resultados obtenidos en los ensayos de citotoxicidad en células Vero, los compuestos JFTF-012-E, JFTF-019-F, JFTF-065, JFTF-017-B, JFTF-023-PPT y JFTF-022 fueron menos citotóxicos que riolozatriona, y el compuesto JFTF-050 fue menos citotóxico que citlalitriona.

Respecto a los ensayos de reducción de placas virales, todos los compuestos presentaron IC₅₀ menores frente al VHS-1, en comparación con riolozatriona. Basados en el índice de selectividad (IS), tres compuestos (JFTF-012-E, JFTF-019-F y JFTF-023-PPT) presentaron mayor selectividad contra el VHS-1, con respecto a riolozatriona, mientras que el resto de los compuestos no presentaron actividad frente al virus.

Con base en estos resultados, se puede observar que la ruptura y metoxilación del anillo del 1,1-dimetilciclopropano generan un aumento en la actividad antiherpética, sin importar si el doble enlace de la molécula se encuentra presente. Sin embargo, cuando es clorado o se adiciona un grupo formiato en este anillo, la actividad antiherpética se pierde.

En el caso de los compuestos JFTF-022 y JFTF-023-PPT, los cuales son muy similares estructuralmente, presentan una diferencia en su actividad antiherpética siendo menor que riolozatriona para el JFTF-022 y mayor para el JFTF-023-PPT. Esta diferencia se puede deber a que ambos compuestos difieren en su arreglo espacial, lo cual puede repercutir en su interacción con el blanco terapéutico, sin embargo, se requieren más estudios para concluir este resultado.

Establecer la relación estructura-actividad no se encuentra dentro de los objetivos del presente trabajo, sin embargo, estos resultados en conjunto con los reportados por Estrada Chavarría en su tesis de maestría pueden ser un primer paso para este estudio.

Todas las transformaciones realizadas en este trabajo son una aportación importante para entender la reactividad de ambos diterpenoides (citlaltiriona y riolozatriona) de los cuales no hay reportes al respecto. Por otro lado, estos hallazgos permitieron establecer algunas relaciones biosintéticas como la de citlaltiriona con jatrofatriona, al poder obtener uno a partir del otro; y la relación entre riolozatriona y los secoriolozanos, ya que se obtuvieron compuestos con este esqueleto (JFTF-015-H y JFTF-015-K) a partir de los cuales se podrían obtener el epoxiriolozano y/o peroxiriolozano.

CAPÍTULO 5

CONCLUSIONES

- Con respecto a la reactividad de citlaltiriona y riolozatriona: Se obtuvieron tres compuestos con esqueleto de tipo 9,13-ciclojatrofano, cuatro compuestos de tipo 11,15-secoriolozano y dos compuestos de tipo 12,15- secoriolozano. Se obtuvieron compuestos con 3 esqueletos no reportados en la literatura (JFTF-017-B, JFTF-022 y JFTF-023-PPT).
- Se estableció la relación biosintética de 9,13-ciclojatrofanos con citlaltiriona y de secoriolozanos con riolozatriona.
- Se estudiaron de manera teórica los mecanismos de reacción de los productos JFTF-017-B, JFTF-023-PPT y JFTF-022, con E_a menores a 30 kcal/mol.
- Se estudió de manera teórico-experimental la interacción estereoelectrónica $n \rightarrow \pi^*_{C=O}$ presente en la estructura de los compuestos JFTF-012-E y JFTF-019-F.
- Con base en el Índice de Selectividad, se obtuvieron dos derivados de riolozatriona (JFTF-019-F y JFTF-023-PPT) que presentaron mayor selectividad contra el VHS-1, lo que representa una mejor perspectiva para su uso futuro.

CAPÍTULO 6

PERSPECTIVAS

- Realizar nuevas modificaciones estructurales a citlalitriona y riolozatriona, en base a las transformaciones químicas aquí reportadas.
- Explorar nuevas metodologías que permitan la obtención de los compuestos encontrados en la planta (9,13-ciclojatrofanos, peroxiriolozano y epoxiriolozano) a partir de citlalitriona y riolozatriona.
- Determinar otras actividades biológicas de los compuestos obtenidos como actividad antimicrobiana, antifúngica, anticancerígena o contra otros virus.
- Realizar un estudio más detallado sobre la reactividad de los derivados de riolozatriona obtenidos en este trabajo. Explorar nuevas metodologías de obtención que incrementen el rendimiento y otras metodologías que permitan modificarlos.

BIBLIOGRAFÍA

- Adame, J., & Adame, H. (2000). Plantas curativas del noreste mexicano: Nuevo León, Coahuila, Tamaulipas y altiplano potosino. Ediciones Castillo.
- Alanís-Garza, B. A., González-González, G. M., Salazar-Aranda, R., Waksman de Torres, N., & Rivas-Galindo, V. M. (2007). Screening of antifungal activity of plants from the northeast of Mexico. *Journal of Ethnopharmacology*, 114(3), 468–471. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.08.026>
- Álvarez, Á. L., Habtemariam, S., & Parra, F. (2015). Inhibitory effects of lupene-derived pentacyclic triterpenoids from *Bursera simaruba* on HSV-1 and HSV-2 in vitro replication. *Natural Product Research*, 29(24), 2322–2327. <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1007456>
- Amaral, J. C., da Silva, M. M., da Silva, M. F. G. F., Alves, T. C., Ferreira, A. G., Forim, M. R., Fernandes, J. B., Pina, E. S., Lopes, A. A., Pereira, A. M. S., & Novelli, V. M. (2020). Advances in the Biosynthesis of Pyranocoumarins: Isolation and 13 C-Incorporation Analysis by High-Performance Liquid Chromatography–Ultraviolet–Solid-Phase Extraction–Nuclear Magnetic Resonance Data. *Journal of Natural Products*, 83(5), 1409–1415. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00607>
- Andrews, G. C., Crawford, T. C., & Contillo, L. G. (1981). Nucleophilic catalysis in the insertion of silicon halides into oxiranes: A synthesis of o-protected vicinal halohydrins. *Tetrahedron Letters*, 22(39), 3803–3806. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)91312-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)91312-7)
- Appendino, G., Tron, G. C., Jarevång, T., & Sterner, O. (2001). Unnatural Natural Products from the Transannular Cyclization of Lathyrane Diterpenes. *Organic Letters*, 3(11), 1609–1612. <https://doi.org/10.1021/ol0155541>
- Araujo-Espino, D. I., Zamora-Perez, A. L., Zúñiga-González, G. M., Gutiérrez-Hernández, R., Morales-Velazquez, G., & Lazalde-Ramos, B. P. (2017). Genotoxic and cytotoxic evaluation of *Jatropha dioica* Sessé ex Cerv. by the micronucleus test in mouse peripheral blood. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, 86, 260–264. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.03.017>

- Attah-Poku, S. K., Alward, S. K., & Fallis, A. G. (1983). Selective cleavage of bridged-ring cyclopropyl ketones. *Tetrahedron Letters*, 24(7), 681–684. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)81497-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)81497-5)
- Barquera-Lozada, José E, & Cuevas, G. (2011). Role of Carbocation's Flexibility in Sesquiterpene Biosynthesis: Computational Study of the Formation Mechanism of Terrecyclene. *The Journal of Organic Chemistry*, 76(6), 1572–1577. <https://doi.org/10.1021/jo101869z>
- Barquera-Lozada, José E, Quiroz-García, B., Quijano, L., & Cuevas, G. (2010). Conformational Properties of the Germacradienolide 6-Epidesacetyllaurenobiolide by Theory and NMR Analyses. *The Journal of Organic Chemistry*, 75(7), 2139–2146. <https://doi.org/10.1021/jo902170w>
- Barquera-Lozada, José Enrique, & Cuevas, G. (2009). Biogenesis of sesquiterpene lactones pseudoguaianolides from germacranolides: theoretical study on the reaction mechanism of terminal biogenesis of 8-epiconfertifin. *The Journal of Organic Chemistry*, 74(2), 874–883. <https://doi.org/10.1021/jo802445n>
- Barquera-Lozada, José Enrique, & Cuevas, G. (2017). Are boat transition states likely to occur in Cope rearrangements? A DFT study of the biogenesis of germacrane. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 13, 1969–1976. <https://doi.org/10.3762/bjoc.13.192>
- Birney, D. M., & Wagenseller, P. E. (1994). An ab Initio Study of the Reactivity of Formylketene. Pseudopericyclic Reactions Revisited. *Journal of the American Chemical Society*, 116(14), 6262–6270. <https://doi.org/10.1021/ja00093a028>
- Birney, D. M., Xu, X., & Ham, S. (1999). [1,3], [3,3], and [3,5] Sigmatropic Rearrangements of Esters Are Pseudopericyclic. *Angewandte Chemie International Edition*, 38(1–2), 189–193. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19990115\)38:1/2<189::AID-ANIE189>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19990115)38:1/2<189::AID-ANIE189>3.0.CO;2-V)
- Boudjouk, P., Kim, B.-K., & Han, B.-H. (1996). Trimethylchlorosilane and Water. Convenient Reagents for the Regioselective Hydrochlorination of Olefins. *Synthetic Communications*, 26(18), 3479–3484. <https://doi.org/10.1080/00397919608003752>
- Budynina, E., Ivanov, K., Sorokin, I., & Melnikov, M. (2017). Ring Opening of Donor–Acceptor Cyclopropanes with N-Nucleophiles. *Synthesis*, 49(14), 3035–3068. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1589021>

- Caputo, R., Mangoni, L., Neri, O., & Palumbo, G. (1981). Direct conversion of oxiranes to alkenes by chlorotrimethylsilane and sodium iodide. *Tetrahedron Letters*, 22(36), 3551–3552. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)81955-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)81955-9)
- Cavitt, M. A., Phun, L. H., & France, S. (2014). Intramolecular donor–acceptor cyclopropane ring-opening cyclizations. *Chem. Soc. Rev.*, 43(3), 804–818. <https://doi.org/10.1039/C3CS60238A>
- Cossy, J., & Furet, N. (1995). N-Bromosuccinimide mediated ring-opening of cyclopropylcarbinols. *Tetrahedron Letters*, 36(21), 3691–3694. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)00613-H](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)00613-H)
- Cuevas, G., & Cortés, F. (2003). Introducción a la química computacional (1a ed.). Fondo de Cultura Económica.
- Dewick, P. M. (2009). Medicinal Natural Products. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470742761>
- Dieter, R. K., & Pounds, S. (1982). Ring opening reactions of electrophilic cyclopropanes. *The Journal of Organic Chemistry*, 47(16), 3174–3177. <https://doi.org/10.1021/jo00137a032>
- Dominguez, X. A., Cano, G., Franco, R., Villarreal, A. M., Watson, W. H., & Zabel, V. (1980). Rioloatrione, a new class of diterpene from *Jatropha dioica* var. *Sessiliflora*. *Phytochemistry*, 19(11), 2478. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)91059-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)91059-8)
- Emamian, S., Lu, T., Kruse, H., & Emamian, H. (2019). Exploring Nature and Predicting Strength of Hydrogen Bonds: A Correlation Analysis Between Atoms-in-Molecules Descriptors, Binding Energies, and Energy Components of Symmetry-Adapted Perturbation Theory. *Journal of Computational Chemistry*, 40(32), 2868–2881. <https://doi.org/10.1002/jcc.26068>
- Estrada Chavarría, Y. D. (2016). Obtención de derivados de rioloatrione y evaluación de su actividad contra VHS-1. Universidad Autónoma de Nuevo León, México.
- Fernando, A., Parajuli, S., Barakoti, K. K., Miao, W., & Alpuche Aviles, M. A. (2019). Evidence of Radical Intermediate Generated in the Electrochemical Oxidation of Iodide. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 63(3). <https://doi.org/10.29356/jmcs.v63i3.529>
- Fontana, A., Tramice, A., Cutignano, A., d'Ippolito, G., Renzulli, L., & Cimino, G. (2003). Studies of the Biogenesis of Verrucosins, Toxic Diterpenoid Glycerides of the Mediterranean Mollusc *Doris*

verrucosa. *European Journal of Organic Chemistry*, 2003(16), 3104–3108. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200300047>

Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian 09, *Revision D.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.

Glendening, E. D.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F. (2003) NBO, *version 3.1*; Gaussian Inc.: Pittsburgh, PA.

Hardouin, C., Doris, E., Rousseau, B., & Mioskowski, C. (2002). Selective deoxygenation of leucosine: concise access to anhydrovinblastine. *The Journal of Organic Chemistry*, 67(18), 6571–6574. <https://doi.org/10.1021/jo0202942>

Hare, S. R., & Tantillo, D. J. (2017). Pericyclic or Pseudopericyclic? The Case of an Allylic Transposition in the Synthesis of a Saccharin Derivative. *Journal of Chemical Education*, 94(8), 988–993. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.6b00825>

Hudlicky, T., & Srnak, T. (1981). Aluminum oxide catalyzed isomerization of acylated cycloalkenes. *Tetrahedron Letters*, 22(35), 3351–3354. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)81902-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)81902-X)

Janigová, I., & Rychlý, J. (1991). Decomposition of N-chlorosuccinimide and initiation of polypropylene chlorination. *Chemistry Papers*, 45(6), 845–854.

Jat, J. L., & Kumar, G. (2019). Isomerization of Epoxides. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 361(19), 4426–4441. <https://doi.org/10.1002/adsc.201900392>

- Kádas, I., Árvai, G., & Horváth, G. (1998). IMPROVED SYNTHESIS OF 7,7-DIMETHYL-1,4-DIOXO-2,3,4,5,6,7-HEXAHYDROINDEN-2-YL-ACETIC AND PROPIONIC ACID FROM CITRAL. *Organic Preparations and Procedures International*, 30(1), 79–85. <https://doi.org/10.1080/00304949809355262>
- Keith, T. A. AIMAll, version 13.11.04; TK Gristmill Software: 1112 Overland Park, KS, 2013 (aim.tkgristmill.com).
- Kesteleyn, B., Van, T. N., & De Kimpe, N. (1999). Synthesis of 3-alkyl- and 3-aryl-2-aza-anthraquinones. *Tetrahedron*, 55(7), 2091–2102. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(98\)01220-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4020(98)01220-4)
- Kirsanov, A. V., Gorbatenko, Z. K., & Feshchenko, N. G. (1975). Chemistry of phosphorus iodides. *Pure and Applied Chemistry*, 44(2), 125–139. <https://doi.org/10.1351/pac197544020125>
- Krafft, M. E., & Holton, R. A. (1983). Regiospecific preparation of thermodynamic silyl enol ethers using bromomagnesium dialkylamides. *Tetrahedron Letters*, 24(13), 1345–1348. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)81652-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)81652-4)
- Krief, A., & Telvekar, V. N. (2009). Diphosphorus Tetraiodide. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. American Cancer Society. <https://doi.org/10.1002/047084289X.rd448.pub2>
- Krief, A., Dumont, W., & Baillieul, D. (2005). Reactions of Vinylcyclopropane Epoxides with Samarium and Phosphorus Iodides. *Synlett*, 17, 2688–2690. <https://doi.org/10.1055/s-2005-917091>
- Lady Bird Johnson Wildflower Center | The University of Texas at Austin (2021). https://www.wildflower.org/gallery/result.php?id_image=14540
- Lock de Ugaz, O. (1994). Investigación Fitoquímica. Métodos en el estudio de productos naturales. (2a ed.). Fondo Editorial de la Pontificia Universidad Católica del Perú.
- Masilamani, D., & Rogic, M. M. (1981). Sulfuryl chloride as a reagent for selective chlorination of symmetrical ketones and phenols. *The Journal of Organic Chemistry*, 46(22), 4486–4489. <https://doi.org/10.1021/jo00335a033>
- Melchor Martínez, E. M. (2017). Estudio de la biogénesis terminal de riolozatriona por métodos computacionales. Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

- Melchor-Martínez, E. M., Silva-Mares, D. A., Torres-López, E., Waksman-Minsky, N., Pauli, G. F., Chen, S.-N., Niemitz, M., Sánchez-Castellanos, M., Toscano, A., Cuevas, G., & Rivas-Galindo, V. M. (2017). Stereochemistry of a Second Riolozone and Other Diterpenoids from *Jatropha dioica*. *Journal of Natural Products*, 80(8), 2252–2262. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00193>
- Miller, R. D., & McKean, D. R. (1981). Ring opening of cyclopropyl ketones by trimethylsilyl iodide. *The Journal of Organic Chemistry*, 46(11), 2412–2414. <https://doi.org/10.1021/jo00324a048>
- Natural Products Research—Information for Researchers | NCCIH. (2021, August). In NIH- National Center for Complementary and Integrative Health. <https://nccih.nih.gov/grants/naturalproducts>
- Ning, X., Qi, H., Li, R., Li, Y., Jin, Y., McNutt, M. A., Liu, J., & Yin, Y. (2017). Discovery of novel naphthoquinone derivatives as inhibitors of the tumor cell specific M2 isoform of pyruvate kinase. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 138, 343–352. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.064>
- Nising, C. F., & Bräse, S. (2008). The oxa-Michael reaction: from recent developments to applications in natural product synthesis. *Chem. Soc. Rev.*, 37(6), 1218–1228. <https://doi.org/10.1039/B718357G>
- Novkovic, L., Trmcic, M., Rodic, M., Bihelovic, F., Zlatar, M., Matovic, R., & Saicic, R. N. (2015). Synthesis of endoperoxides by domino reactions of ketones and molecular oxygen. *RSC Adv.*, 5(120), 99577–99584. <https://doi.org/10.1039/C5RA13476E>
- Poon, T., Mundy, B. P., & Shattuck, T. W. (2002). The Michael Reaction. *Journal of Chemical Education*, 79(2), 264. <https://doi.org/10.1021/ed079p264>
- Posada-Salgado, J. A., Bautista, E., Cuevas, G., & Martinez-Mayorga, K. (2015). A theoretical biogenesis overview of diterpenes isolated from *Salvia microphylla*. *Journal of Molecular Modeling*, 21(11), 306. <https://doi.org/10.1007/s00894-015-2841-8>
- Prakash, G. K. S., Mathew, T., Krishnaraj, S., Martinez, E. R., & Olah, G. A. (1999). Nafion-H catalysed isomerization of epoxides to aldehydes and ketones¹ Considered Catalysis by Solid Superacids, Part 32, for Part 31, see [1].1. *Applied Catalysis A: General*, 181(2), 283–288. [https://doi.org/10.1016/S0926-860X\(98\)00400-1](https://doi.org/10.1016/S0926-860X(98)00400-1)

- Purushothaman, K. K., Sundaram, C., Cameron, A. F., Connolly, J. D., Labbé, C., Maltz, A., & Rycroft, D. S. (1979). Jatropholones A and B, new diterpenoids from the roots of (euphorbiaceae) - crystal structure analysis of Jatropholone B. *Tetrahedron Letters*, 20(11), 979–980. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)86067-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)86067-6)
- Rajale, T., Sharma, S., Unruh, D. K., Stroud, D. A., & Birney, D. M. (2018). A pseudopericyclic [3,5]-sigmatropic rearrangement of a coumarin trichloroacetimidate derivative. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 16(6), 874–879. <https://doi.org/10.1039/c7ob02335a>
- Rinkel, J., & Dickschat, J. S. (2015). Recent highlights in biosynthesis research using stable isotopes. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 11, 2493–2508. <https://doi.org/10.3762/bjoc.11.271>
- Romo de Vivar, A. (2006). *Química de la Flora Mexicana. Investigaciones en el Instituto de Química de la UNAM. (1a ed.). S & G Editores S.A. de C.V.*
- Ross, J. A., Seiders, R. P., & Lemal, D. M. (1976). An extraordinarily facile sulfoxide automerization. *Journal of the American Chemical Society*, 98(14), 4325–4327. <https://doi.org/10.1021/ja00430a060>
- Sako, M., Kihara, T., Okada, K., Ohtani, Y., & Kawamoto, H. (2001). Reductive cleavage of heteroaryl c-halogen bonds by iodotrimethylsilane. Facile and regioselective dechlorination of antibiotic pyrrolnitrin. *The Journal of Organic Chemistry*, 66(10), 3610–3612. <https://doi.org/10.1021/jo001644s>
- Sarker, S. D. (2005). *Natural Products Isolation* (S. D. Sarker, Z. Latif, & A. I. Gray (Eds.)). Humana Press. <https://doi.org/10.1385/1592599559>
- Sathesh, V., & Sathiyarayanan, K. I. (2016). Temperature-controlled Mukaiyama aldol reaction of cyclododecanone (CDD) with aromatic aldehydes promoted by TMSCl via the (TMS)₃Si intermediate generated *in situ*. *New J. Chem.*, 40(4), 3833–3842. <https://doi.org/10.1039/C5NJ02685G>
- Schubert, U., Neugebauer, W., & von Ragué Schleyer, P. (1982). Symmetrical double lithium bridging in 2{,}2'-di(lithium-tmeda)biphenyl (tmeda = MeNCH₂CH₂NMe₂): experimental confirmation of theoretical predictions. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 20, 1184–1185. <https://doi.org/10.1039/C39820001184>

- Sharma, S., Rajale, T., Unruh, D. K., & Birney, D. M. (2015). Competitive Pseudopericyclic [3,3]- and [3,5]-Sigmatropic Rearrangements of Trichloroacetimidates. *The Journal of Organic Chemistry*, 80(23), 11734–11743. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01355>
- Silva López, C., Nieto Faza, O., Freindorf, M., Kraka, E., & Cremer, D. (2016). Solving the Pericyclic–Pseudopericyclic Puzzle in the Ring-Closure Reactions of 1,2,4,6-Heptatetraene Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, 81(2), 404–414. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01997>
- Silva-Belmares, Y., Rivas-Morales, C., Viveros-Valdez, E., de la Cruz-Galicia, M. G., & Carranza-Rosales, P. (2014). Antimicrobial and cytotoxic activities from *Jatropha dioica* roots. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*, 17(5), 748–750. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2014.748.750>
- Silva-Mares, D., Torres-López, E., Rivas-Estilla, A. M., Cordero-Pérez, P., Waksman-Minsky, N., & Rivas-Galindo, V. M. (2013). Plants from northeast Mexico with anti-HSV activity. *Natural Product Communications*, 8(3), 297–298.
- Sreedhar, B., Reddy, P. S., & Madhavi, M. (2007). Rapid and Catalyst-Free α -Halogenation of Ketones using N-Halosuccinamides in DMSO. *Synthetic Communications*, 37(23), 4149–4156. <https://doi.org/10.1080/00397910701574908>
- Suzuki, H., Fuchita, T., Iwasa, A., & Mishina, T. (1978). Diphosphorus Tetraiodide as a Reagent for Converting Epoxides into Olefins, and Aldoximes into Nitriles under Mild Conditions. *Synthesis*, 1978(12), 905–908.
- Tamez Fernández, J. F. (2017). Desarrollo de una formulación tópica de riolozatriona y evaluación de su actividad in vivo contra VHS-1. Universidad Autónoma de Nuevo León, México.
- Tamez-Fernández, J. F., Soto-Suárez, F. M., Estrada-Chavarría, Y. D., Quijano-Quñones, R. F., Toscano, R. A., Cuétara-Guadarrama, F., Duarte-Alaniz, V., Ibarra-Rivera, T. R., Quiroz-García, B., Martínez-Otero, D., Ramírez-Gualito, K., Barquera-Lozada, J. E., Rivas-Galindo, V. M., & Cuevas, G. (2021). Effect of the $n \text{ O} \rightarrow \pi^* \text{ C=O}$ Interaction on the Conformational Preference of 1,3-Diketones: A Case Study of Rioloatrione Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, 86(14), 9540–9551. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00847>

- Telvekar, V. N., & Rane, R. A. (2010). Novel Iodine Reagent System for Regioselective Cleavage of Epoxides to Alcohols. *Synthetic Communications*, 40(14), 2108–2112. <https://doi.org/10.1080/00397910903219492>
- Theoduloz, C., Rodríguez, J. A., Pertino, M., & Schmeda-Hirschmann, G. (2009). Antiproliferative activity of the diterpenes jatrophone and jatropholone and their derivatives. *Planta Medica*, 75(14), 1520–1522. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1185834>
- Torrance, S. J., Wiedhopf, R. M., Cole, J. R., Arora, S. K., Bates, R. B., Beavers, W. A., & Cutler, R. S. (1976). Antitumor agents from *Jatropha macrorhiza* (Euphorbiaceae). II. Isolation and characterization of jatrophatrione. *The Journal of Organic Chemistry*, 41(10), 1855–1857. <https://doi.org/10.1021/jo00872a038>
- Valles, A., Rosales, L., Serrato, L., & Farías, L. (2014). Métodos y Usos de la Química Computacional Computational Chemistry Methods and its Applications. *Revista Científica de La Universidad Autónoma de Coahuila Métodos*, 6(11), 16–21.
- Villarreal, A. M., Dominguez, X. A., Williams, H. J., Scott, A. I., & Reibenspies, J. (1988). Citlaltirione, a new diterpene from *Jatropha dioica* var. *sessiliflora*. *Journal of Natural Products*, 51(4), 749–753. <https://doi.org/10.1021/np50058a014>
- Wang, G., Tang, W., & Bidigare, R. (2005). Terpenoids As Therapeutic Drugs and Pharmaceutical Agents.
- Wiberg, K. B., Castejon, H., Bailey, W. F., & Ochterski, J. (2000). Conformational Studies in the Cyclohexane Series. 2. Phenylcyclohexane and 1-Methyl-1-phenylcyclohexane. *The Journal of Organic Chemistry*, 65(4), 1181–1187. <https://doi.org/10.1021/jo9917386>
- Woodward, R. B., & Hoffmann, R. (1969). The Conservation of Orbital Symmetry. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 8(11), 781–853. <https://doi.org/10.1002/anie.196907811>
- Xie, D.-Y., Ma, D.-M., Judd, R., & Jones, A. L. (2016). Artemisinin biosynthesis in *Artemisia annua* and metabolic engineering: questions, challenges, and perspectives. *Phytochemistry Reviews*, 15(6), 1093–1114. <https://doi.org/10.1007/s11101-016-9480-2>
- Xiong, C., Cheng, K., Wang, J., Yang, F., Lu, J., & Zhou, Q. (2020). Iodine-Catalyzed Aerobic Oxidation of Spirovinylcyclopropyl Oxindoles to Form Spiro-1,2-dioxolanes Diastereoselectively. *The*

Journal of Organic Chemistry, 85(14), 9386–9395.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00652>

Yang, J., Long, Y. O., & Paquette, L. A. (2003). Concise Total Syntheses of the Bioactive Mesotricyclic Diterpenoids Jatrophatrione and Citlaltione. *Journal of the American Chemical Society*, 125(6), 1567–1574. <https://doi.org/10.1021/ja021177r>

Young, D. C. (2001). Computational Chemistry. John Wiley & Sons, Inc.
<https://doi.org/10.1002/0471220655>

Yuan, L.-Z., Zhao, G., Hamze, A., Alami, M., & Provot, O. (2017). Chlorotrimethylsilane and Sodium Iodide: A Useful Combination for the Regioselective Deoxygenation of Arylalkyl- α -Diketones. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 359(15), 2682–2691.
<https://doi.org/10.1002/adsc.201700276>

Zhang, C.-Y., Zhang, L.-J., Lu, Z.-C., Ma, C.-Y., Ye, Y., Rahman, K., Zhang, H., & Zhu, J.-Y. (2018). Antitumor Activity of Diterpenoids from *Jatropha gossypifolia*: Cell Cycle Arrest and Apoptosis-Inducing Activity in RKO Colon Cancer Cells. *Journal of Natural Products*, 81(8), 1701–1710.
<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b01036>

Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2008a). Density Functionals with Broad Applicability in Chemistry. *Accounts of Chemical Research*, 41(2), 157–167. <https://doi.org/10.1021/ar700111a>

Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2008b). How Well Can New-Generation Density Functionals Describe the Energetics of Bond-Dissociation Reactions Producing Radicals? *The Journal of Physical Chemistry A*, 112(6), 1095–1099. <https://doi.org/10.1021/jp7109127>

ANEXOS

Lista de contenido

Contenido	Página
ANEXO A. Datos de ^1H y ^{13}C RMN de los compuestos obtenidos.	162
ANEXO B. Espectros DEPT, 2D RMN, UV-Vis, FTIR, LRMS y HRMS de los compuestos obtenidos.	
ANEXO B1. Compuesto JFTF-059-C.	166
ANEXO B2. Compuesto JFTF-050.	169
ANEXO B3. Compuesto JFTF-007-G.	173
ANEXO B4. Compuesto JFTF-009-F.	177
ANEXO B5. Compuesto JFTF-015-H.	181
ANEXO B6. Compuesto JFTF-015-K.	184
ANEXO B7. Compuesto JFTF-017-B.	188
ANEXO B8. Compuesto JFTF-023-PPT.	192
ANEXO B9. Compuesto JFTF-022.	196
ANEXO B10. Compuesto JFTF-065	200
ANEXO B11. Compuesto JFTF-012-E	203
ANEXO B12. Compuesto JFTF-019-F	206
ANEXO C. Tabla de energía potencial de los puntos estacionarios calculados al nivel de teoría M06-2X/6-31+G(d,p).	210
ANEXO D. Coordenadas de los puntos estacionarios calculados al nivel de teoría M06-2X/6-31+G(d,p).	212

ANEXO A

Tabla A-1. Datos de RMN de los compuestos jatrofatriona, JFTF-059-C y JFTF-050 a 400 MHz (^1H) y 100 MHz (^{13}C) en CDCl_3 .

Posición	Jatrofatriona ^a		JFTF-059-C		JFTF-050	
	δ_{H}^b , mult. ($^{\circ}\text{J}$)	δ_{C}^b (tipo)	δ_{H}^b , mult. ($^{\circ}\text{J}$)	δ_{C}^b (tipo)	δ_{H}^b , mult. ($^{\circ}\text{J}$)	δ_{C}^b (tipo)
1	1.45, ddd (13.1, 5.2, 5.1) 2.30, ddd (13.1, 9.1, 9.0)	37.9 (CH_2)	1.40-1.52, <i>m</i> 2.28-2.41, <i>m</i>	38.1 (CH_2)	1.69, <i>q</i> (12.2) 2.07-2.15, <i>m</i>	33.3 (CH_2)
2	2.80-2.87, <i>m</i>	39.8 (CH)	2.83-2.93, <i>m</i>	40.3 (CH)	2.15-2.27, <i>m</i>	43.4 (CH)
3	5.88, s br	144.5 (CH)	6.10, s br	149.5 (CH)		215.1 (C)
4		138.4 (C)		138.0 (C)	3.08, <i>ddq</i> (11.7, 6.8, 1.3)	55.4 (CH)
5	6.15, s br	128.1 (CH)	6.44, s br	132.7 (CH)	5.58, <i>d</i> (5.8)	123.9 (CH)
6		135.9 (C)		135.3 (C)		139.9 (C)
7		210.6 (C)		207.6 (C)		211.0 (C)
8	2.90, dd (13.0, 2.1) 2.52, dd (13.1, 13.0).	38.3 (CH_2)	3.04, <i>dd</i> (13.2, 2.7) 2.67, <i>dd</i> (13.2, 13.2)	40.3 (CH_2)	2.52-2.71, <i>m</i>	37.8 (CH_2)
9	2.43, dd (13.1, 2.1)	51.3 (CH)	2.51, <i>dd</i> (13.2, 2.7)	51.5 (CH)	2.52-2.71, <i>m</i>	38.0 (CH)
10		37.4 (C)		38.1 (C)		52.6 (C)
11	2.46, d (16.7) 2.33, d (16.7)	55.5 (CH_2)	2.47, <i>d</i> (16.7) 2.33, <i>d</i> (16.7)	55.7 (CH_2)	2.49, <i>d</i> (16.7) 2.31, <i>d</i> (16.7)	55.1 (CH_2)
12		218.0 (C)		217.9 (C)		214.9 (C)
13		64.6 (C)		64.8 (C)		64.3 (C)
14		215.7 (C)		215.7 (C)		214.0 (C)
15	4.12, dddd (9.1, 5.1, 2.9, 1.5)	51.0 (CH)	4.07-4.13, <i>m</i>	50.9 (CH)	3.45, <i>td</i> (11.4, 5.6)	44.6 (CH)
16	1.13, d (7.0)	20.5 (CH_3)	1.15, <i>d</i> (7.1)	20.4 (CH_3)	1.13, <i>d</i> (6.8)	14.3 (CH_3)
17	1.24, s br	20.7 (CH_3)	4.13, <i>d</i> (12.1) 4.27, <i>d</i> (12.1)	46.0 (CH_2)	1.95, <i>dd</i> (1.4, 1.4)	21.0 (CH_3)
18	1.24, s	27.9 (CH_3)	1.26, s	28.3 (CH_3)	1.25, s	28.0 (CH_3)
19	0.92, s	23.6 (CH_3)	0.94, s	23.9 (CH_3)	0.90, s	23.7 (CH_3)
20	1.48, s	14.0 (CH_3)	1.50, s	14.2 (CH_3)	1.52, s	14.9 (CH_3)

^aReferencia [Melchor-Martinez]; ^bDesplazamiento químico en ppm; ^cen Hertz

Tabla A-2. Datos de RMN de los compuestos JFTF-007-G, JFTF-009-F, JFTF-015-H y JFTF-015-K a 400 MHz (^1H) y 100 MHz (^{13}C) en CDCl_3 .

Posición	JFTF-007-G		JFTF-009-F		JFTF-015-H		JFTF-015-K	
	δ_{H}^a , mult. (J^b)	δ_{C}^a (tipo)	δ_{H}^a , mult. (J^b)	δ_{C}^a (tipo)	δ_{H}^a , mult. (J^b)	δ_{C}^a (tipo)	δ_{H}^a , mult. (J^b)	δ_{C}^a (tipo)
1	2.42-2.60, <i>m</i> 1.93-2.05, <i>m</i>	40.8 (CH_2)	2.43-2.59, <i>m</i> 1.84-2.03, <i>m</i>	41.1 (CH_2)	2.28-2.39, <i>m</i> 2.18-2.27, <i>m</i>	40.7 (CH_2)	2.35-2.44, <i>m</i> 2.10-2.19, <i>m</i>	40.6 (CH_2)
2	2.63-2.80, <i>m</i>	37.9 (CH)	2.67-2.79, <i>m</i>	37.7 (CH)	2.70, <i>h br</i> (7.1)	38.5 (CH)	2.66-2.77, <i>m</i>	38.0 (CH)
3	2.42-2.60, <i>m</i> 1.93-2.05, <i>m</i>	32.8 (CH_2)	2.43-2.59, <i>m</i> 1.84-2.03, <i>m</i>	32.8 (CH_2)	2.44-2.55, <i>m</i> 1.92-2.03, <i>m</i>	32.7 (CH_2)	2.44-2.53, <i>m</i> 1.92-2.01, <i>m</i>	32.8 (CH_2)
4		149.0 (C)		148.6 (C)		150.2 (C)		149.4 (C)
5		204.1 (C)		204.4 (C)		202.2 (C)		204.0 (C)
6	2.42-2.60, <i>m</i>	49.0 (CH)	2.43-2.59, <i>m</i>	49.4 (CH)	2.78, <i>q br</i> (7.5)	47.9 (CH)	2.51-2.59, <i>m</i>	48.5 (CH)
7	3.11, <i>s br</i>	51.6 (CH)	3.06, <i>s br</i>	50.5 (CH)	3.35, <i>s br</i>	53.7 (CH)	2.97, <i>s br</i>	52.5 (CH)
8		181.7 (C)		182.1 (C)		180.6 (C)		181.5 (C)
9		66.2 (C)		64.9 (C)		66.2 (C)		66.4 (C)
10		208.3 (C)		208.1 (C)		204.9 (C)		208.5 (C)
11	2.80-2.97, <i>m</i>	42.6 (CH_2)	2.79-2.94, <i>m</i>	40.2 (CH_2)	2.28-2.39, <i>m</i>	50.3 (CH)	2.03-2.11, <i>m</i>	41.5 (CH)
12	2.63-2.80, <i>m</i>	36.6 (CH)	2.05-2.17, <i>m</i>	42.1 (CH)	2.87, <i>ddd</i> (14.6, 2.6, 2.6) 3.50, <i>dd</i> (14.6, 5.4)	34.7 (CH_2)	2.77-2.92, <i>m</i>	40.2 (CH_2)
13	2.80-2.97, <i>m</i>	43.0 (CH_2)	2.79-2.94, <i>m</i>	40.4 (CH_2)	4.72, <i>dd</i> (2.0, 2.0)	58.4 (CH)	2.88-2.94, <i>m</i>	39.6 (CH_2)
14		208.4 (C)		208.2 (C)		208.3 (C)		209.1 (C)
15		144.8 (C)		71.5 (C)		72.7 (C)		72.3 (C)
16	1.76, <i>s</i>	21.0 (CH_3)	1.61, <i>s</i>	31.0 (CH_3)	1.38, <i>s</i>	29.7 (CH_3)	1.30, <i>s</i>	28.7 (CH_3)
17	4.72, <i>s</i> 4.87, <i>s</i>	112.6 (CH_2)	1.61, <i>s</i>	31.0 (CH_3)	1.37, <i>s</i>	28.7 (CH_3)	1.29, <i>s</i>	28.6 (CH_3)
18	1.26, <i>s</i>	17.9 (CH_3)	1.37, <i>s</i>	20.5 (CH_3)	1.06, <i>s</i>	13.8 (CH_3)	1.14, <i>s</i>	14.7 (CH_3)
19	1.12, <i>d</i> (6.9)	21.8 (CH_3)	1.10, <i>d</i> (6.9)	21.8 (CH_3)	1.15, <i>d</i> (6.0)	21.4 (CH_3)	1.11, <i>d</i> (4.1)	17.0 (CH_3)
20	1.17, <i>d</i> (7.2)	17.2 (CH_3)	1.17, <i>d</i> (7.4)	17.4 (CH_3)	1.17, <i>d</i> (6.2)	17.5 (CH_3)	1.13, <i>d</i> (3.9)	21.7 (CH_3)

^aDesplazamiento químico en ppm; ^ben Hertz.

Tabla A-3. Datos de RMN de los compuestos JFTF-017-B, JFTF-023-PPT y JFTF-022 a 400 MHz (^1H) y 100 MHz (^{13}C) en CDCl_3 y MeOD.

Posición	JFTF-017-B ^b		JFTF-023-PPT ^c		JFTF-022 ^c	
	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$, mult. (J^{d})	$\delta_{\text{C}}^{\text{a}}$ (tipo)	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$, mult. (J^{d})	$\delta_{\text{C}}^{\text{a}}$ (tipo)	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$, mult. (J^{d})	$\delta_{\text{C}}^{\text{a}}$, (tipo)
1	1.65-1.72, <i>m</i> 1.35, <i>dd</i> (12.1, 12.1)	52.7 (CH_2)	1.65-1.74, <i>m</i> 1.49-1.60, <i>m</i>	42.9 (CH_2)	1.67, <i>d</i> (8.9)	42.7 (CH_2)
2	1.50 – 1.62, <i>m</i>	33.5 (CH)	1.49-1.60, <i>m</i>	32.9 (CH)	1.45-1.60, <i>m</i>	32.8 (CH)
3	2.10-2.28, <i>m</i> 1.41-1.52, <i>m</i>	40.0 (CH_2)	1.83, <i>dd</i> (12.2, 4.4) 1.37, <i>ddd</i> (12.2, 12.2, 9.6)	39.8 (CH_2)	1.81, <i>dd</i> (12.2, 5.4) 1.34, <i>ddd</i> (12.2, 12.2, 9.5)	39.9 (CH_2)
4	3.01, <i>d br</i> (9.3)	52.0 (CH)	2.79, <i>d</i> (9.6)	55.2 (CH)	2.90, <i>d</i> (9.5)	55.1 (CH)
5		220.3 (C)		214.6 (C)		215.7 (C)
6	2.43, <i>dqd</i> (10.4, 6.9, 1.9)	47.2 (CH)		142.2 (C)		59.8 (C)
7	1.50 – 1.62, <i>m</i>	61.0 (CH)	7.28, <i>s br</i>	165.7 (CH)	7.41, <i>s br</i>	167.9 (CH)
8		51.3 (C)		59.4 (C)		140.6 (C)
9		65.2 (C)		111.5 (C)		109.9 (C)
10		205.3 (C)		----* (C)		191.5 (C)
11	1.65-1.72, <i>m</i>	36.6 (CH)	1.22, <i>d</i> (8.3)	25.4 (CH)	1.02, <i>d</i> (8.1)	25.2 (CH)
12	1.41-1.52, <i>m</i>	28.5 (CH)	1.49-1.60, <i>m</i>	28.9 (CH)	1.43, <i>dd</i> (8.1, 1.6)	33.4 (CH)
13	2.95, <i>d</i> (2.7)	54.3 (CH)	2.60, <i>s br</i>	48.2 (CH)	2.48, <i>d</i> (1.6)	48.7 (CH)
14		208.4 (C)		----* (C)		190.8 (C)
15		25.9 (C)		25.8 (C)		23.9 (C)
16	1.15, <i>s</i>	30.5 (CH_3)	0.89, <i>s</i>	14.3 (CH_3)	0.94, <i>s</i>	14.8 (CH_3)
17	1.08, <i>s</i>	17.1 (CH_3)	1.25, <i>s</i>	28.4 (CH_3)	1.18, <i>s</i>	29.3 (CH_3)
18	1.25, <i>s</i>	14.0 (CH_3)	1.63, <i>s</i>	7.4 (CH_3)	1.61, <i>s</i>	8.4 (CH_3)
19	0.97, <i>d</i> (6.0)	18.5 (CH_3)	0.95, <i>d</i> (5.7)	18.6 (CH_3)	0.93, <i>d</i> (5.5)	18.7 (CH_3)
20	1.07, <i>d</i> (6.4)	15.8 (CH_3)	1.72, <i>d</i> (1.4)	10.0 (CH_3)	1.70, <i>d</i> (1.3)	10.0 (CH_3)

^aDesplazamiento químico en ppm; ^ben CDCl_3 ; ^cen MeOD; ^den Hertz; *Señales que no se relajan adecuadamente.

ANEXO B1

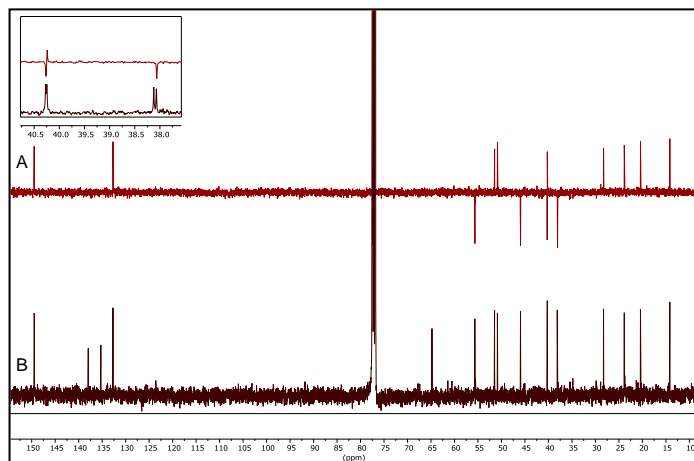


Figura B1-1. Espectros DEPT ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) del compuesto JFTF-059-C.

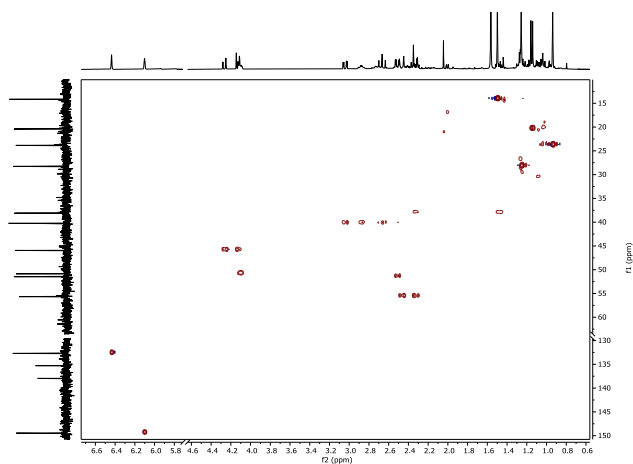


Figura B1-2. Espectro HSQC (CDCl_3) del compuesto JFTF-059-C.

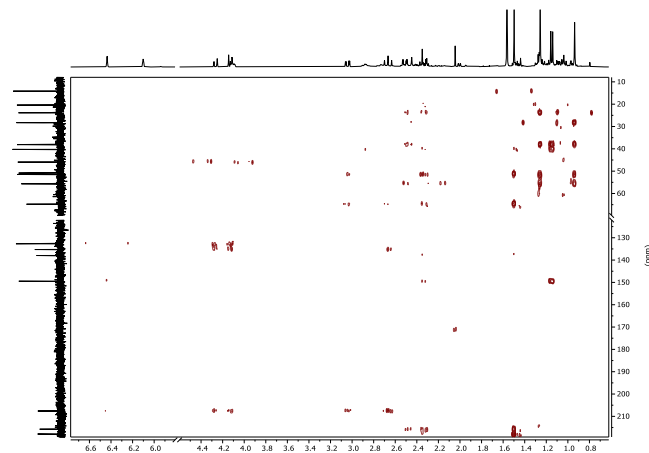


Figura B1-3. Espectro HMBC (CDCl_3) del compuesto JFTF-059-C.

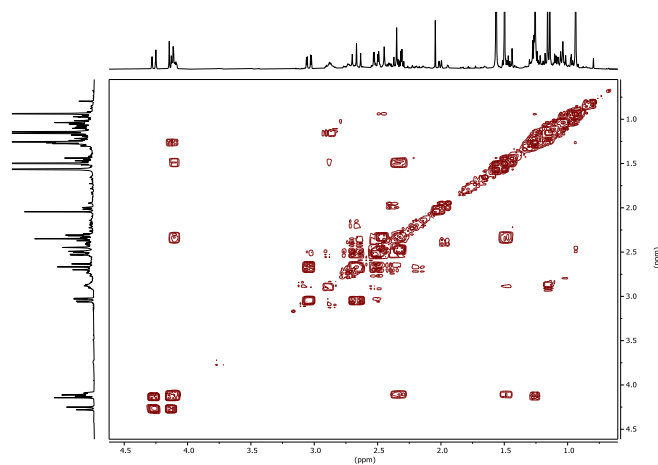


Figura B1-4. Espectro COSY (CDCl_3) del compuesto JFTF-059-C.

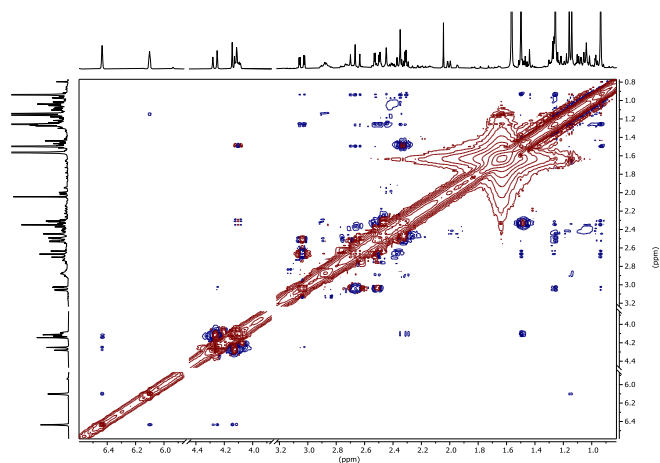


Figura B1-5. Espectro NOESY (CDCl_3) del compuesto JFTF-059-C.

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

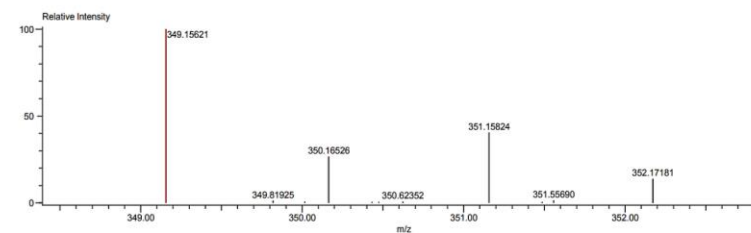
Data: 730 DCC-M52021-1
Sample Name: Dr Cuevas Gabriel / Operador: Carmen Garcia
Description:
Ionization Mode: ESI+
History: Determine m/z [Peak Detect [Centroid, 30, Area]; Correct Base []; Smooth [5]; Correct Base [5.0%]; Average [MS]

Acquired: 8/7/2021 1:46:59 PM
Operator: AccuTOF
Mass Calibration data: Cal Peg 600
Created: 8/17/2021 1:36:24 PM
Created by: AccuTOF

Charge number: 1
Element: ^{12}C : 0 .. 20, ^1H : 0 .. 40, ^{35}Cl : 1 .. 1, ^{16}O : 0 .. 3

Tolerance: 30.00 (ppm), 5.00 .. 15.00 (mmu)

Unsaturation Number: 0.0 .. 50.0 (Fraction: Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
349.15621	20252.28	349.15705	-0.83	-2.39	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{O}_3$	7.5

Figura B1-7. Espectro HRMS del compuesto JFTF-059-C

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

Acq. Data Name: 730 DCC-M52021-1
Creation Parameters: Average (MSE) Time: 0.5
Dr Cuevas Gabriel / Operador: Carmen Garcia

Experiment Date/Time: 8/7/2021 1:46:59 PM
Instrument: JEOL The AccuTOF JMS-T1003C
Ionization Mode: DART+

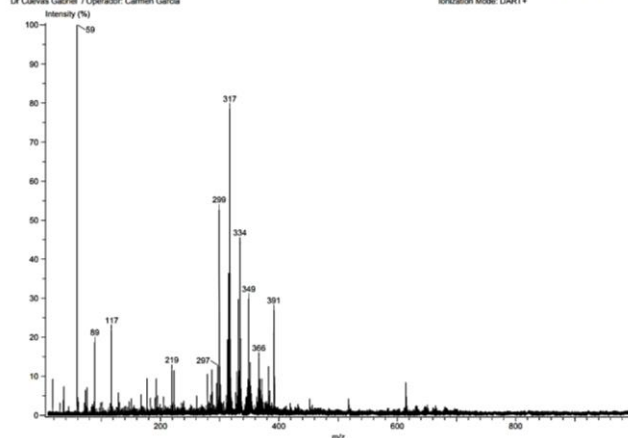


Figura B1-6. Espectro LRMS del compuesto JFTF-059-C

ANEXO B2

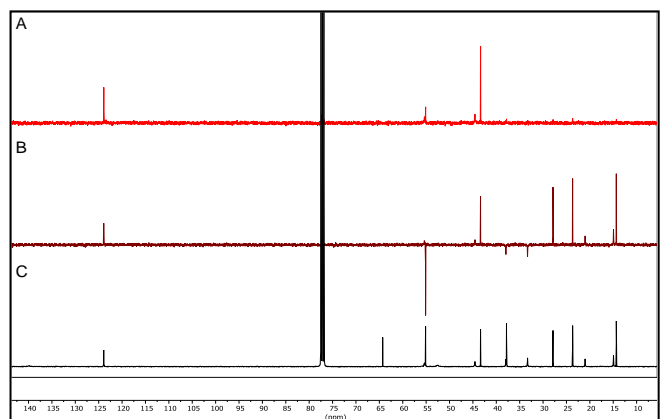


Figura B2-1. Espectros DEPT ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) del compuesto JFTF-050.

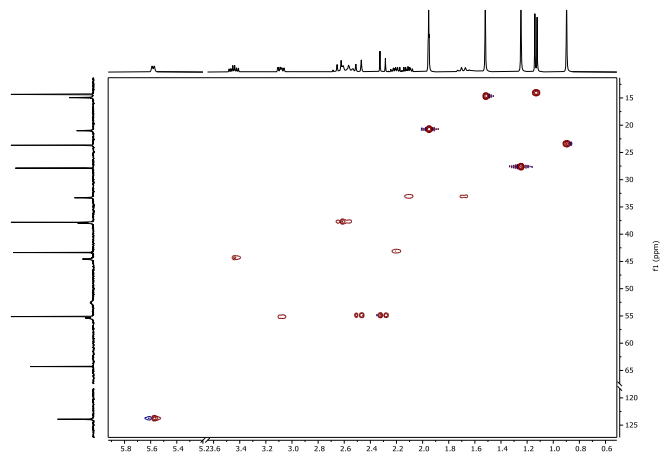


Figura B2-2. Espectro HSQC (CDCl_3) del compuesto JFTF-050.

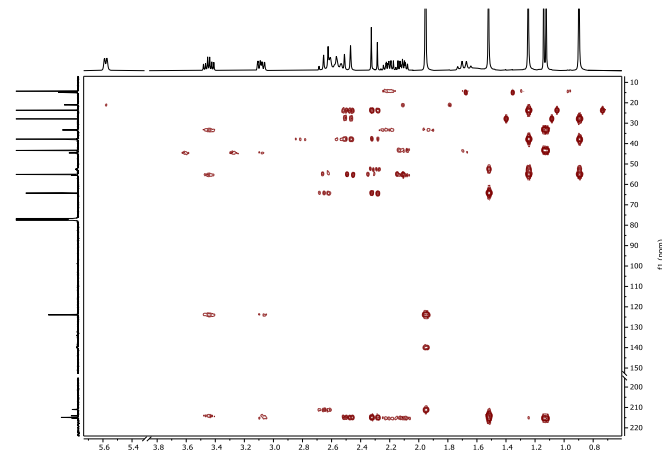


Figura B2-3. Espectro HMBC (CDCl_3) del compuesto JFTF-050.

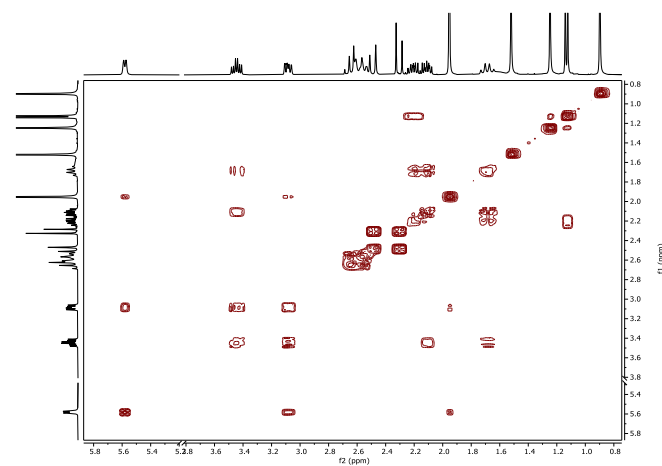


Figura B2-4. Espectro COSY (CDCl_3) del compuesto JFTF-050.

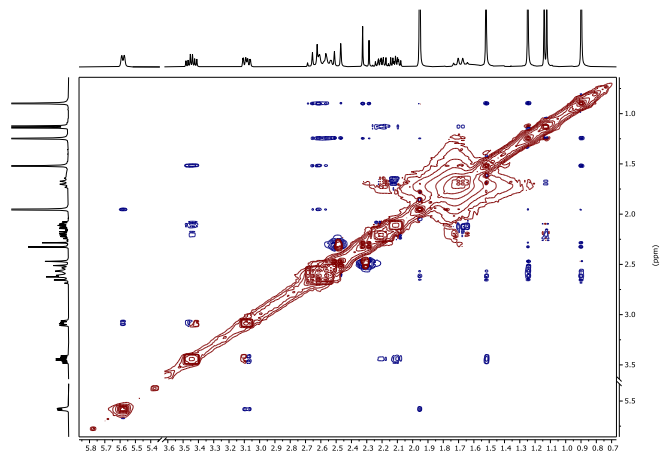


Figura B2-5. Espectro NOESY (CDCl_3) del compuesto JFTF-050.

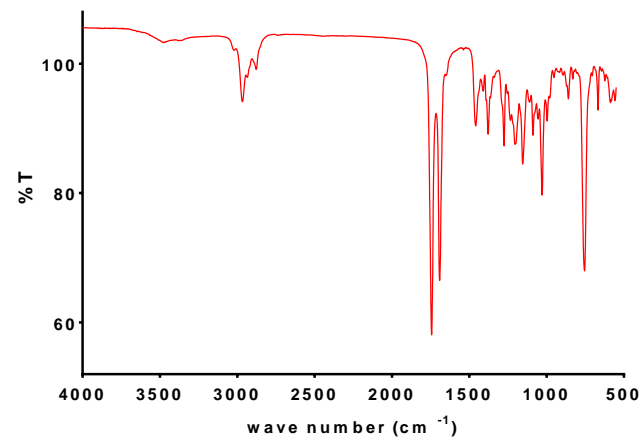


Figura B2-7. Espectro FTIR del compuesto JFTF-050.

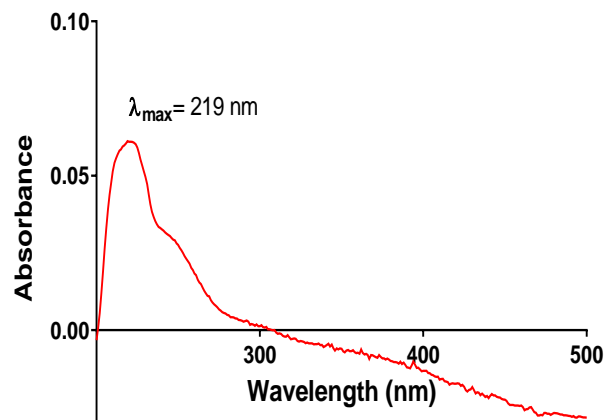


Figura B2-6. Espectro UV-Vis (CHCl_3) del compuesto JFTF-050.

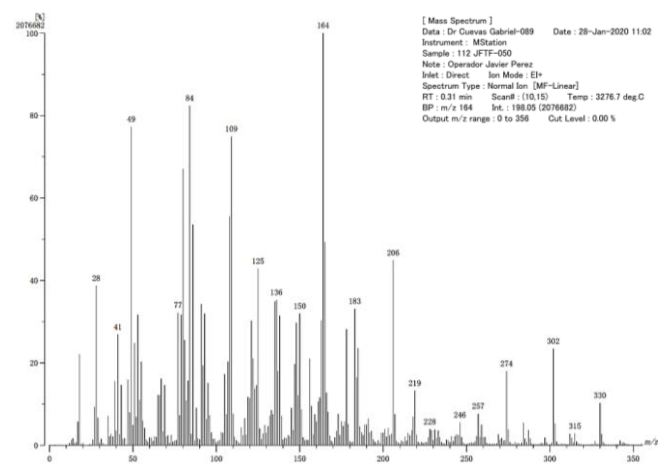


Figura B2-8. Espectro LRMS del compuesto JFTF-050.

Data : Dr Cuevas Gabriel-063 Date : 14-Feb-2020 10:37
 Instrument : MStation
 Sample : 205 JF-TF-050
 Note : Operador Javier Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 RT : 1.33 min Scan# : (20.28)+(52.54)
 Elements : C 30/0, H 60/0, O 5/2
 Mass Tolerance : 5mmu
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 15.0

	Observed m/z	Int%				
	330.1845	27.28				
	Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U.S.	C	H	O
1	330.1831	+4.2 / +1.4	8.0	20	26	4

Figura B2-9. Masa exacta del compuesto JFTF-050.

ANEXO B3

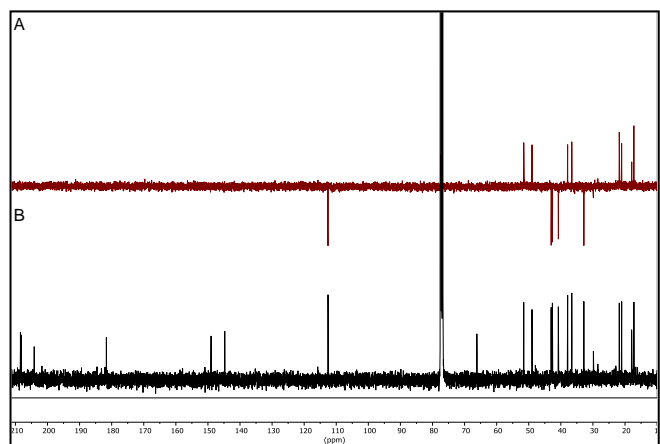


Figura B3-1. Espectros DEPT ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) del compuesto JFTF-007-G.

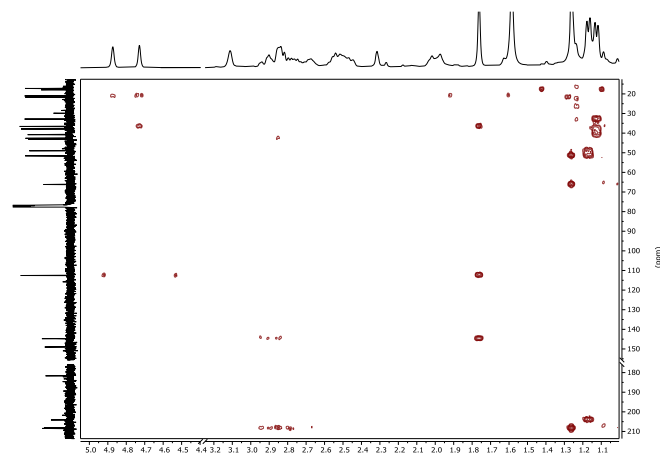


Figura B3-3. Espectro HMBC (CDCl_3) del compuesto JFTF-007-G.

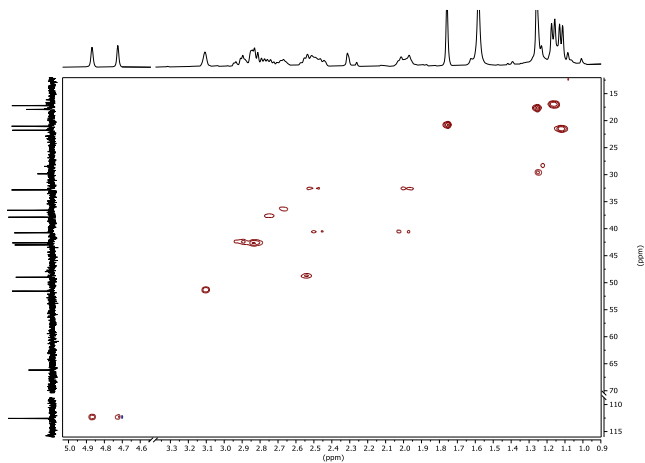


Figura B3-2. Espectro HSQC (CDCl_3) del compuesto JFTF-007-G.

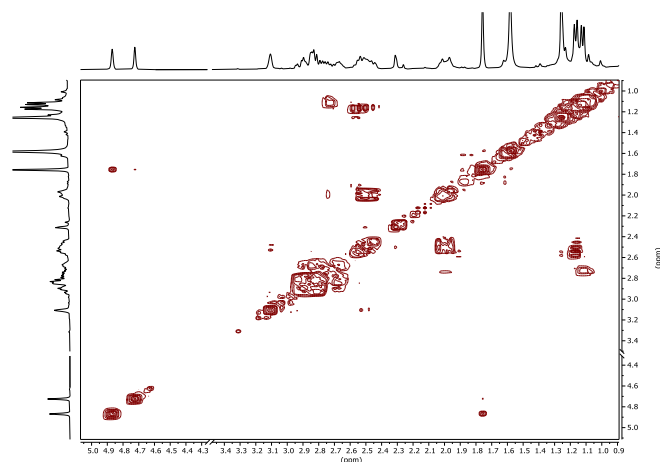


Figura B3-4. Espectro COSY (CDCl_3) del compuesto JFTF-007-G.

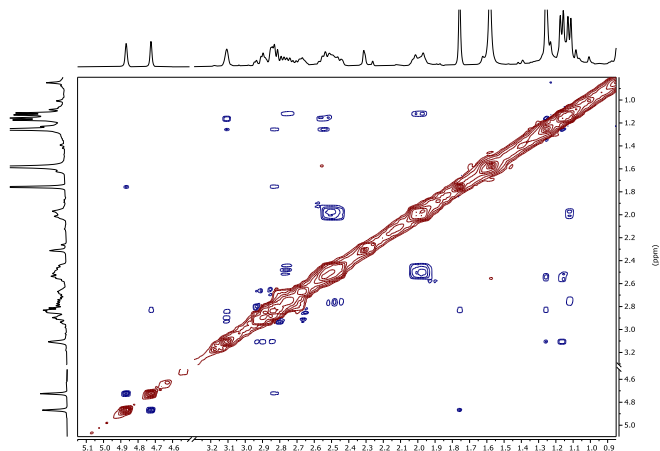


Figura B3-5. Espectro NOESY (CDCl_3) del compuesto JFTF-007-G.

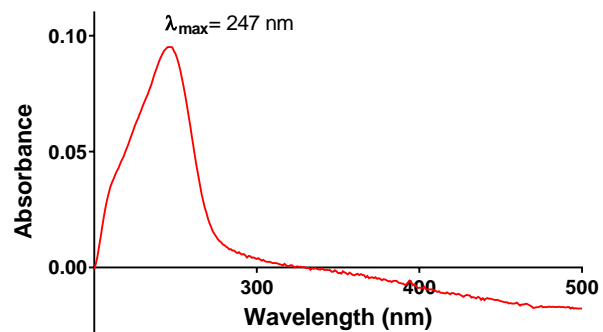


Figura B3-6. Espectro UV-Vis (CHCl_3) del compuesto JFTF-007-G.

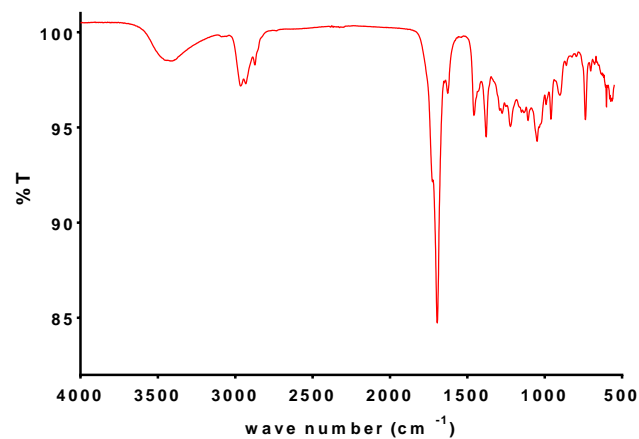


Figura B3-7. Espectro FTIR del compuesto JFTF-007-G.

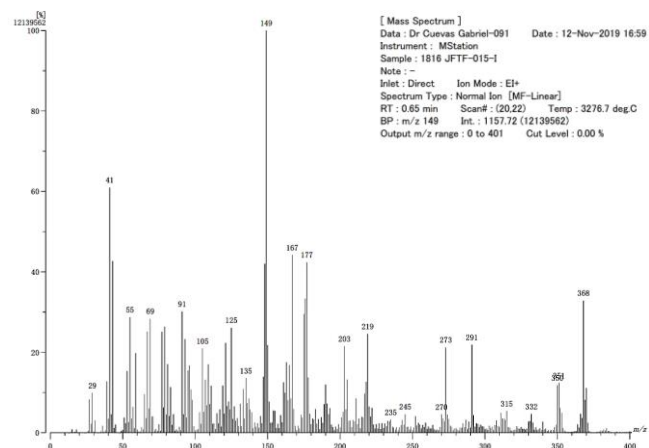


Figura B3-8. Espectro LRMS del compuesto JFTF-007-G.

Data : Dr Cuevas Gabriel016 Date : 28-Jan-2020 13:24
 Instrument : MStation
 Sample : 109 JFTF-015-I
 Note : Javier Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 RT : 1.10 min Scan# : (15,28)
 Elements : C 30/0, H 60/0, O 4/0
 Mass Tolerance : 3mmu
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 20.0

	Observed m/z	Int%					
	314.1885	76.82					
	Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U.S.	C	H	O	
1	314.1882	+1.0 / +0.3	8.0	20	26	3	

Figura B3-9. Masa exacta del compuesto JFTF-007-G.

ANEXO B4

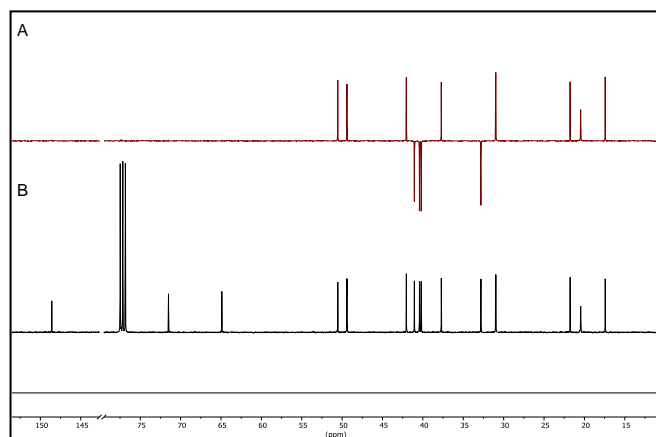


Figura B4-1. Espectros DEPT ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) del compuesto JFTF-009-F.

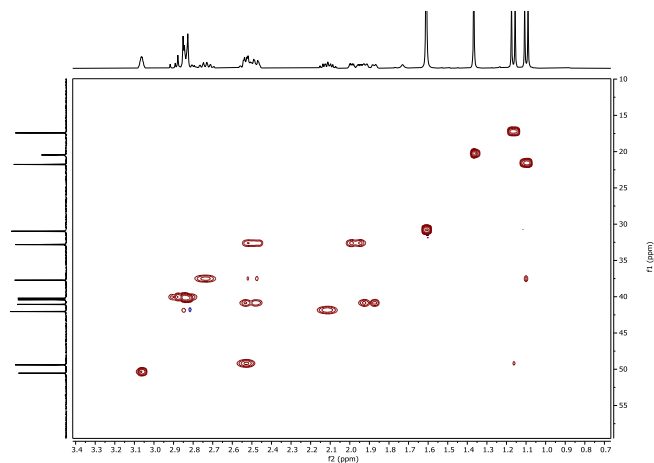


Figura B4-2. Espectro HSQC (CDCl_3) del compuesto JFTF-009-F.

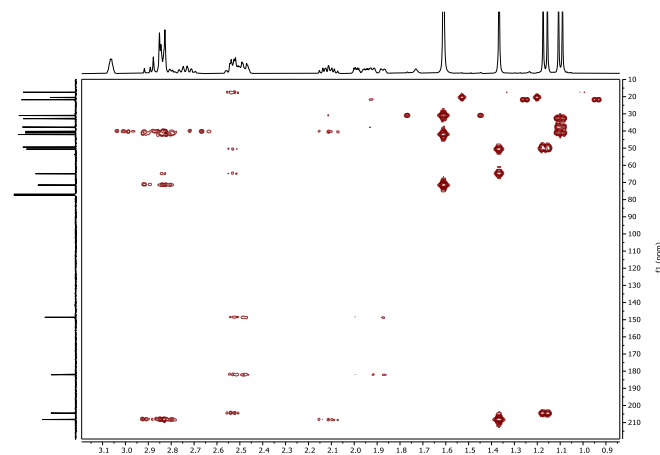


Figura B4-3. Espectro HMBC (CDCl_3) del compuesto JFTF-009-F.

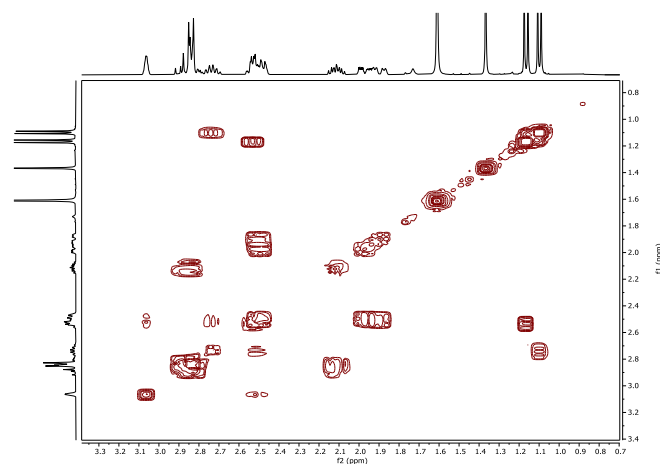


Figura B4-4. Espectro COSY (CDCl_3) del compuesto JFTF-009-F.

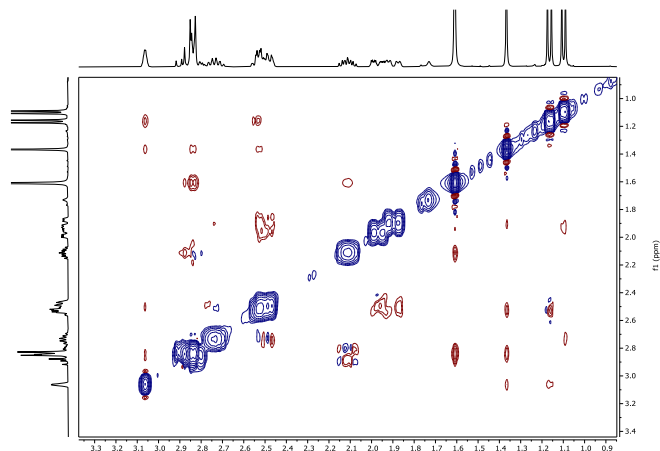


Figura B4-5. Espectro NOESY (CDCl_3) del compuesto JFTF-009-F.

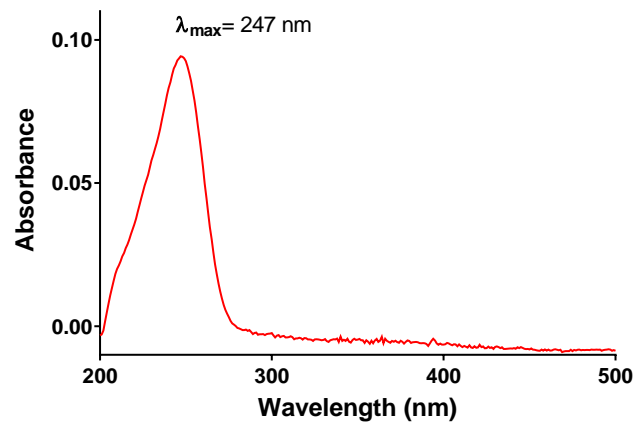


Figura B4-6. Espectro UV-Vis (CHCl_3) del compuesto JFTF-009-F.

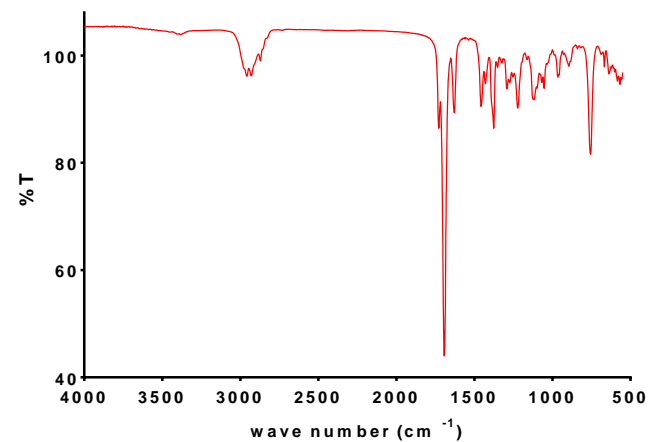


Figura B4-7. Espectro FTIR del compuesto JFTF-009-F.

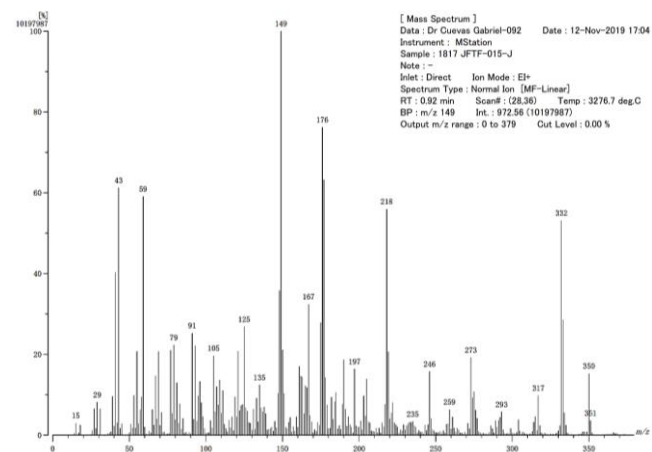


Figura B4-8. Espectro LRMS del compuesto JFTF-009-F.

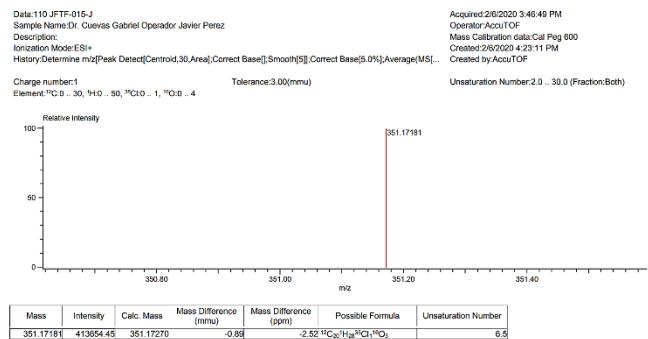


Figura B4-9. Espectro HRMS del compuesto JFTF-009-F.

ANEXO B5

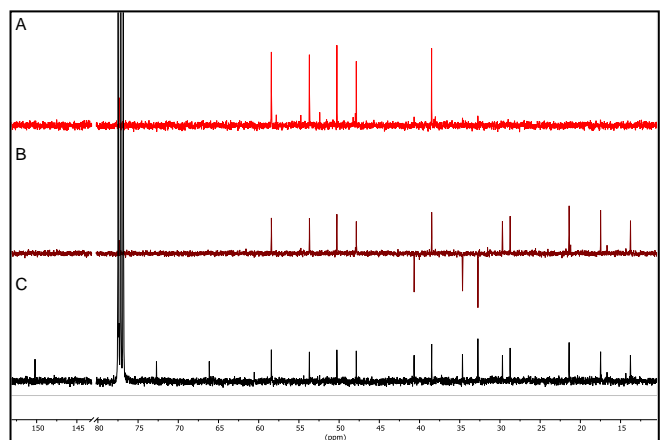


Figura B5-1. Espectros DEPT ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) del compuesto JFTF-015-H.

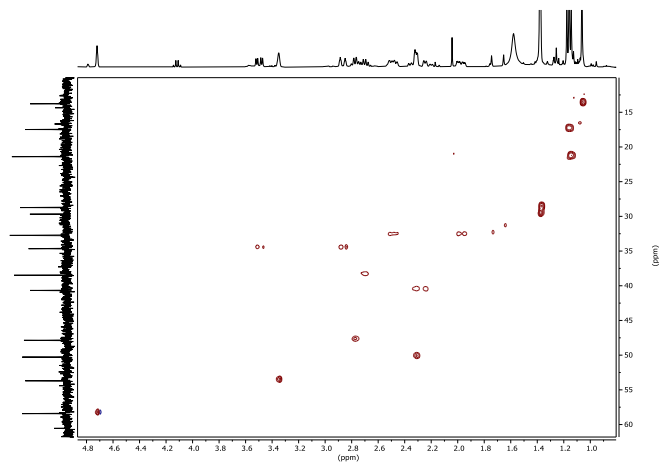


Figura B5-2. Espectro HSQC (CDCl_3) del compuesto JFTF-015-H.

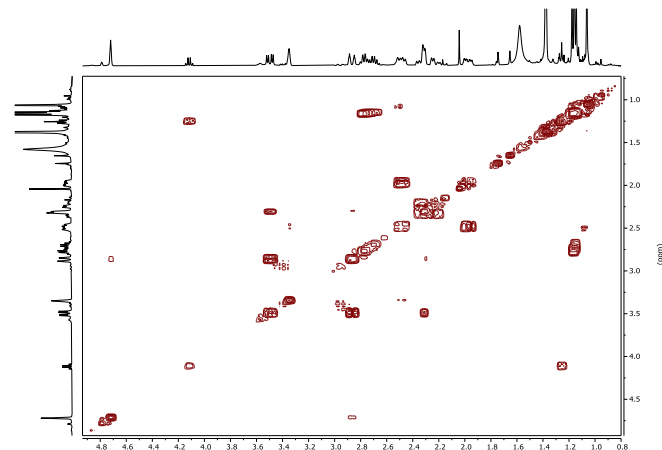


Figura B5-3. Espectro COSY (CDCl_3) del compuesto JFTF-015-H.

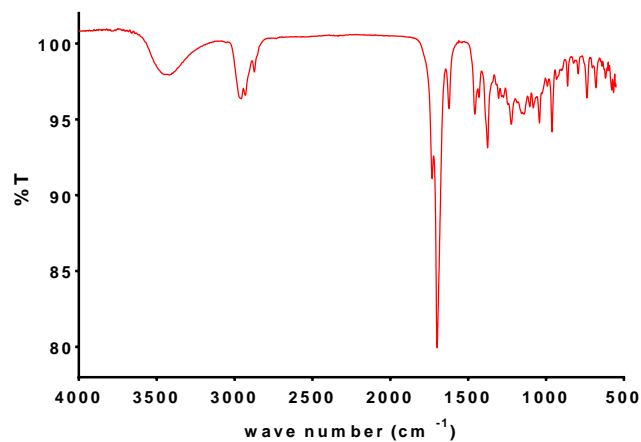


Figura B5-4. Espectro FTIR del compuesto JFTF-015-H.

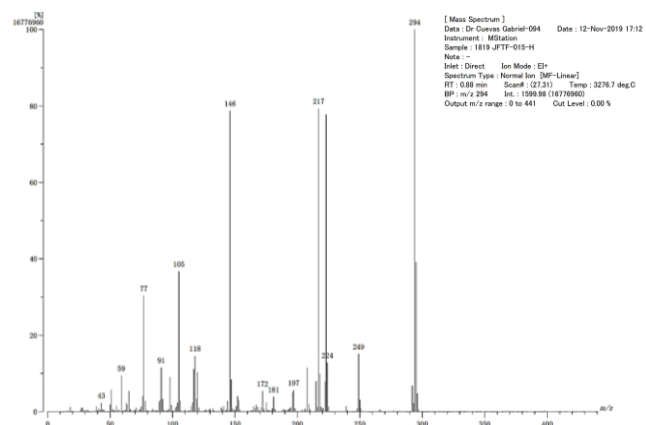


Figura B5-5. Espectro LRMS del compuesto JFTF-015-H.

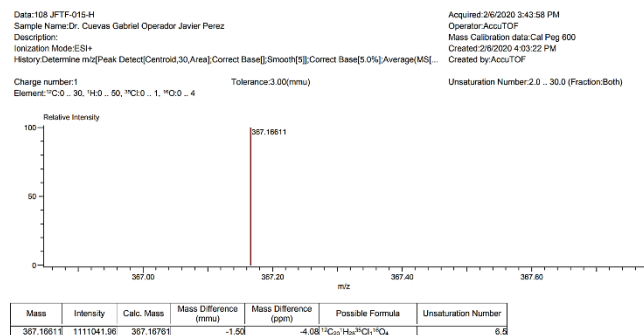


Figura B5-6. Espectro HRMS del compuesto JFTF-015-H.

ANEXO B6

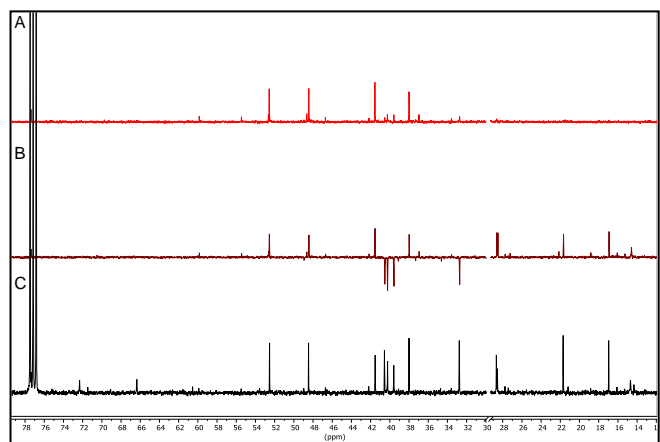


Figura B6-1. Espectros DEPT ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) del compuesto JFTF-015-K.

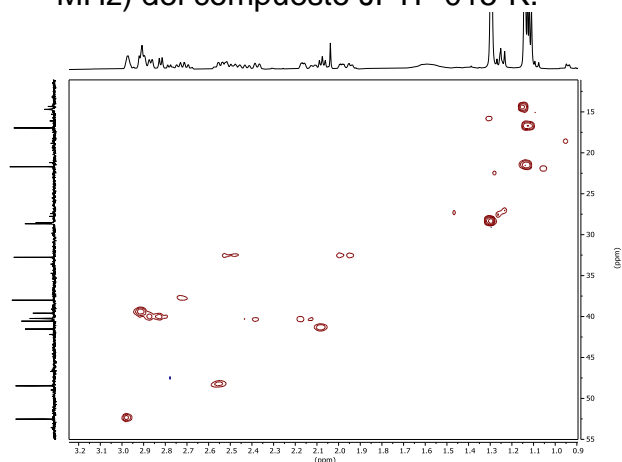


Figura B6-2. Espectro HSQC (CDCl_3) del compuesto JFTF-015-K.

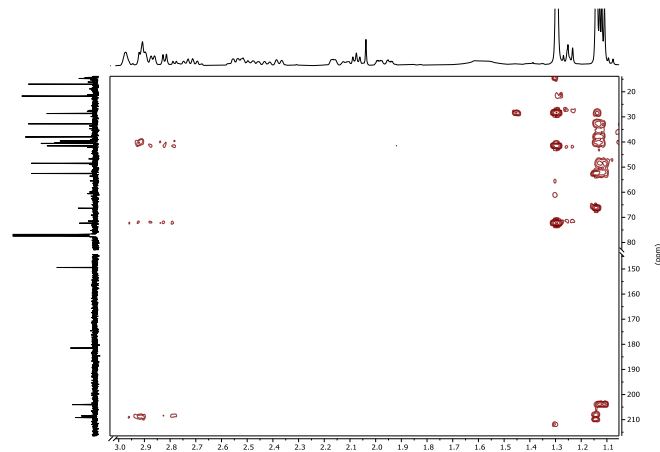


Figura B6-3. Espectro HMBC (CDCl_3) del compuesto JFTF-015-K.

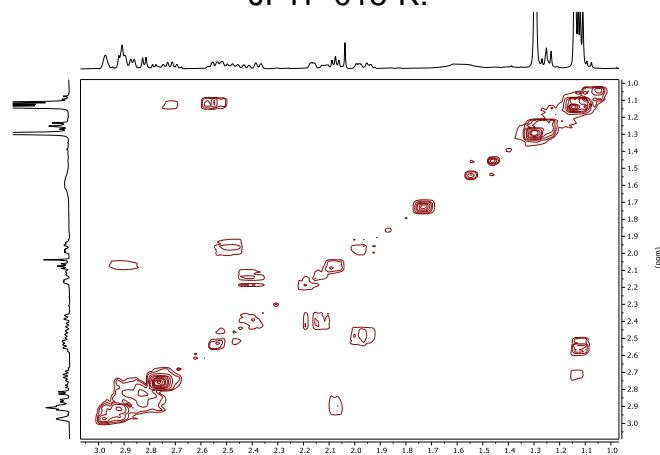


Figura B6-4. Espectro COSY (CDCl_3) del compuesto JFTF-015-K.

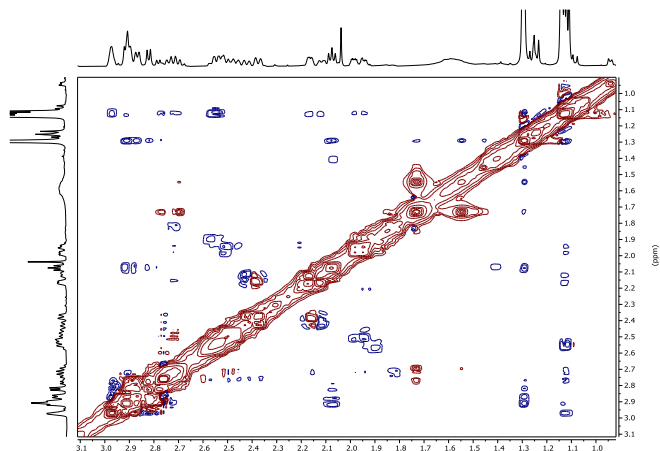


Figura B6-5. Espectro NOESY (CDCl_3) del compuesto JFTF-015-K.

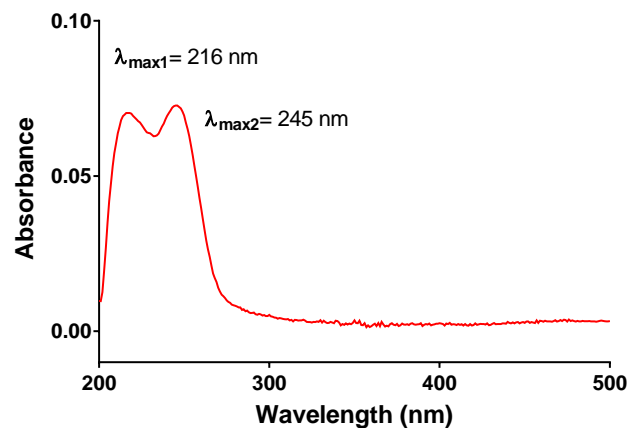


Figura B6-6. Espectro UV-Vis (CHCl_3) del compuesto JFTF-015-K.

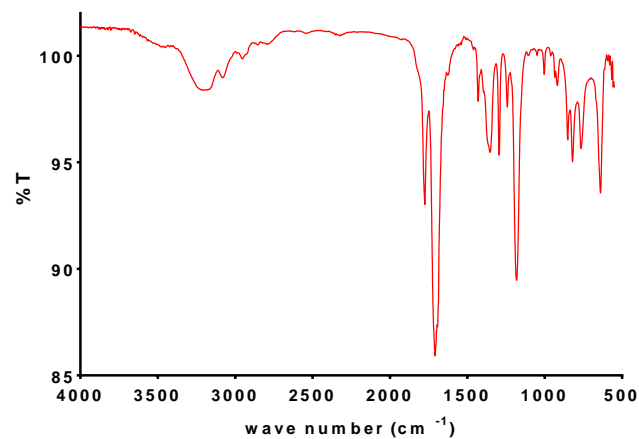


Figura B6-7. Espectro FTIR del compuesto JFTF-015-K.

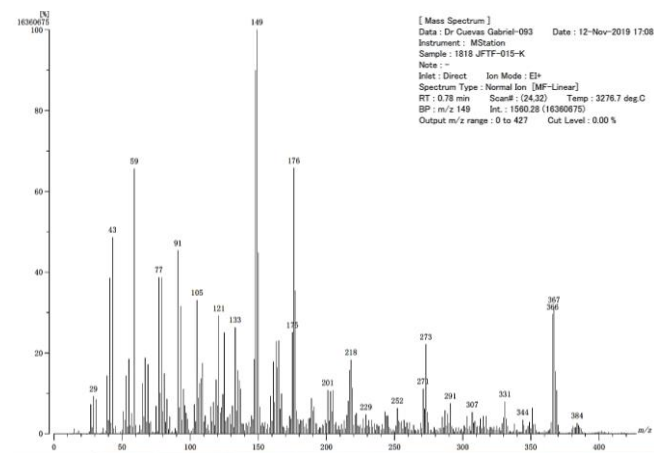
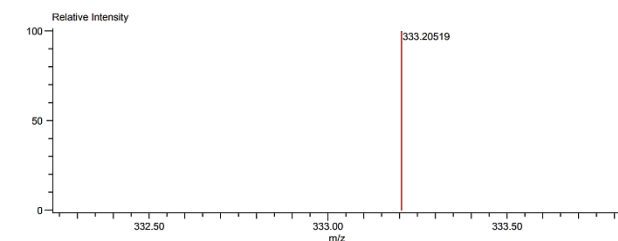


Figura B6-8. Espectro LRMS del compuesto JFTF-015-K.

Data:111 JFTF-015-K
Sample Name:Dr. Cuevas Gabriel Operador Javier Perez
Description:
Ionization Mode:ESI+
History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area],Correct Base[5],Smooth[5]]...
Acquired:2/6/2020 3:50:17 PM
Operator:AccuTOF
Mass Calibration data:Cal Peg 600
Created:2/6/2020 4:42:08 PM
Created by:AccuTOF
Charge number:1
Element:¹²C:0 .. 30, ¹H:0 .. 50, ¹⁶O:0 .. 4
Tolerance:3.00(mmu)
Unsaturation Number:2.0 .. 30.0 (Fracti...



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula
333.20519	266607.38	333.20658	-1.39	-4.17	¹² C ₂₀ ¹ H ₂₉ ¹⁶ O ₄

Figura B6-9. Espectro HRMS del compuesto JFTF-015-K.

ANEXO B7

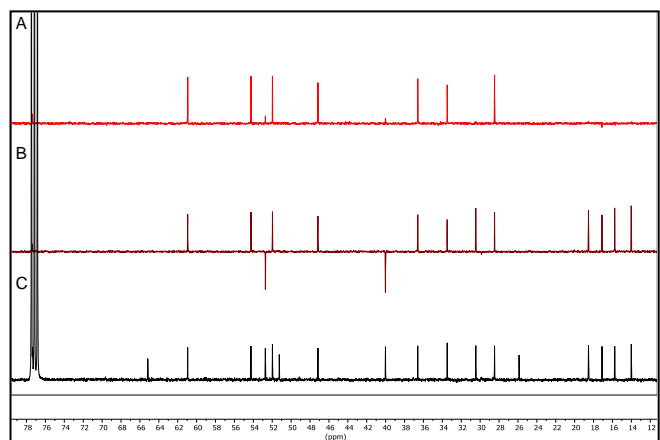


Figura B7-1. Espectros DEPT ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) del compuesto JFTF-017-B.

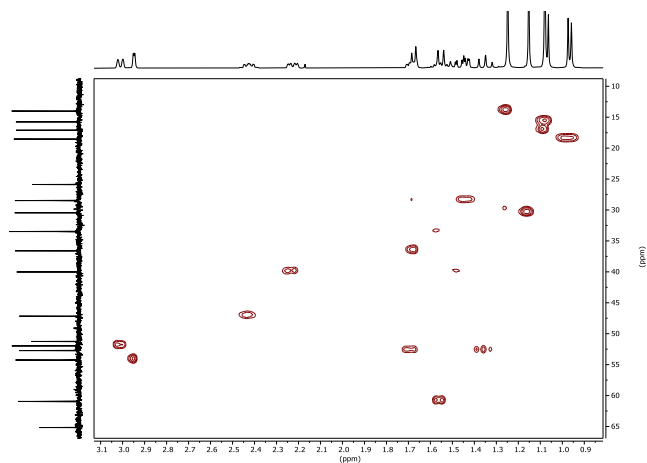


Figura B7-2. Espectro HSQC (CDCl_3) del compuesto JFTF-017-B.

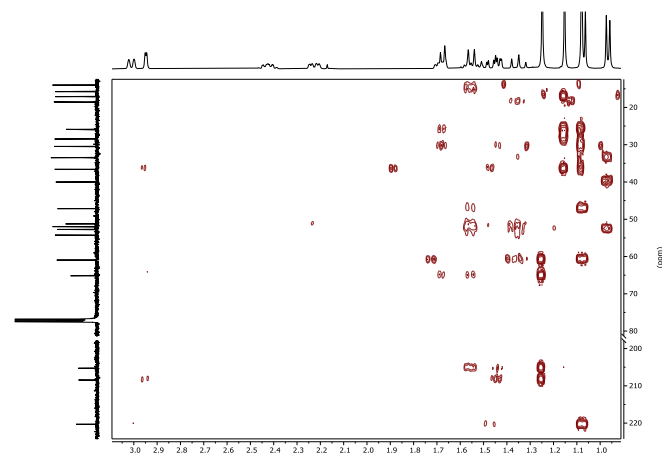


Figura B7-3. Espectro HMBC (CDCl_3) del compuesto JFTF-017-B.

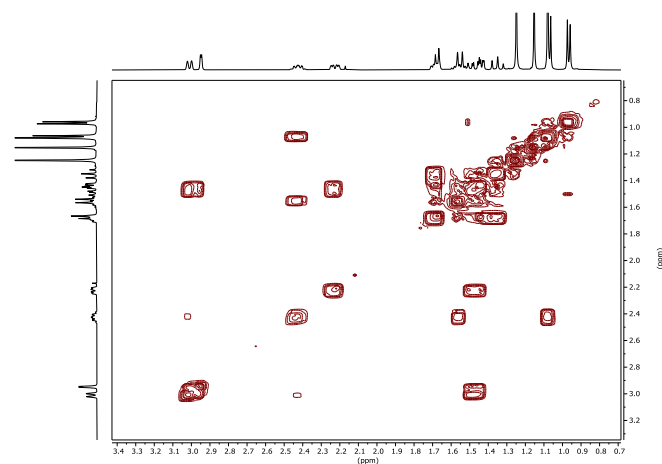


Figura B7-4. Espectro COSY (CDCl_3) del compuesto JFTF-017-B.

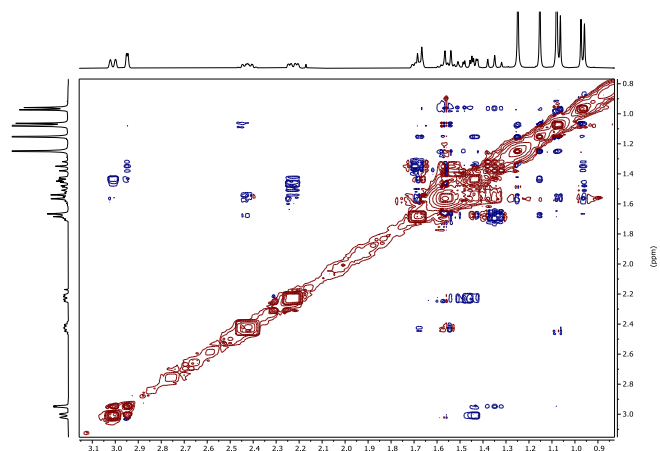


Figura B7-5. Espectro NOESY (CDCl_3) del compuesto JFTF-017-B.

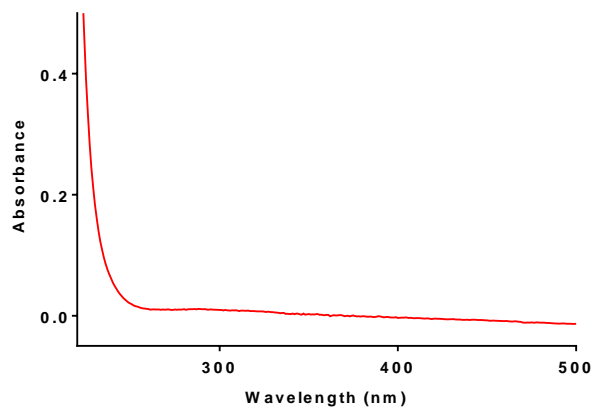


Figura B7-6. Espectro UV-Vis (CHCl_3) del compuesto JFTF-017-B.

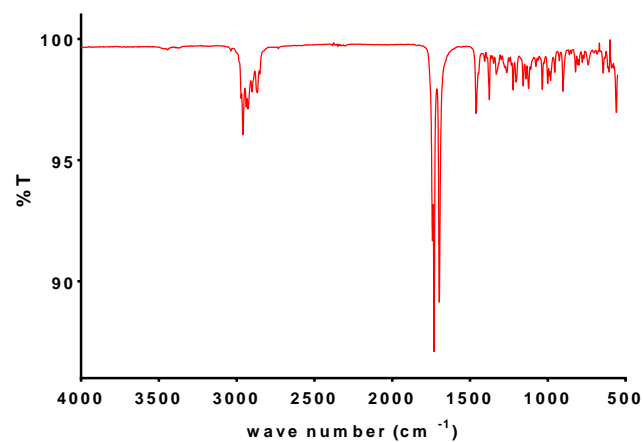


Figura B7-7. Espectro FTIR del compuesto JFTF-017-B.

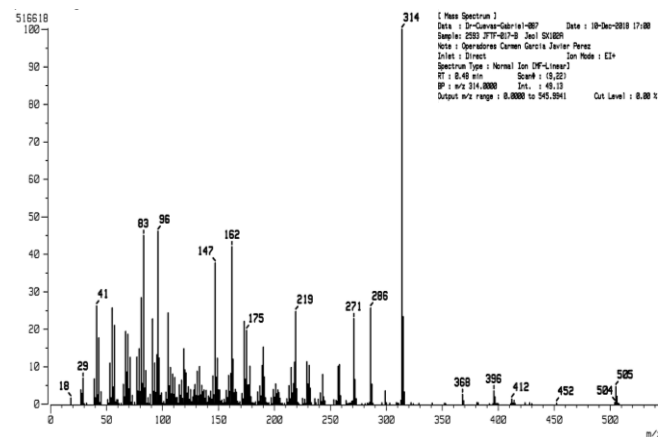


Figura B7-8. Espectro LRMS del compuesto JFTF-017-B.

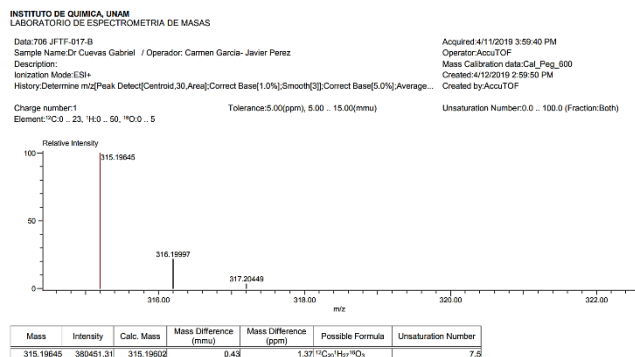


Figura B7-9. Espectro HRMS del compuesto JFTF-017-B.

ANEXO B8

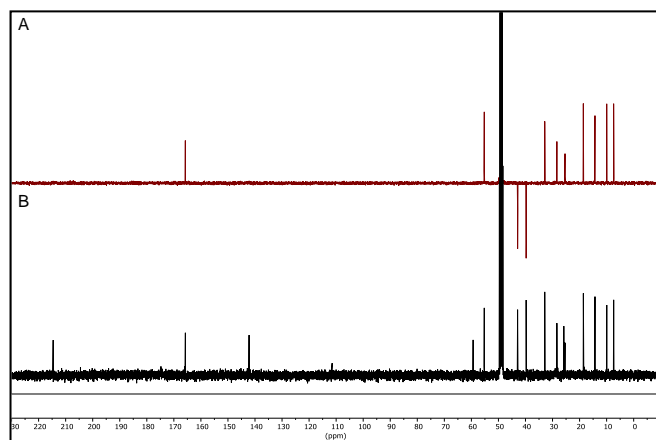


Figura B8-1. Espectros DEPT ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) del compuesto JFTF-023-PPT.

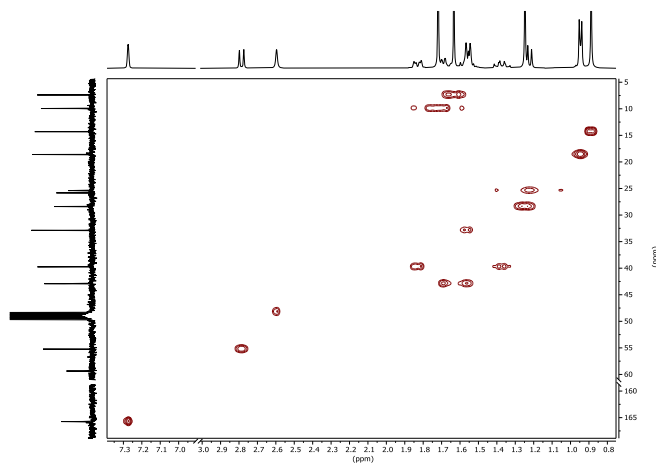


Figura B8-2. Espectro HSQC (CDCl_3) del compuesto JFTF-023-PPT.

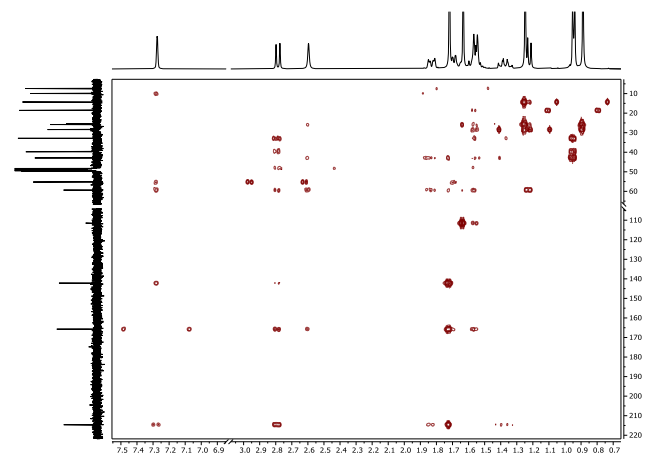


Figura B8-3. Espectro HMBC (CDCl_3) del compuesto JFTF-023-PPT.

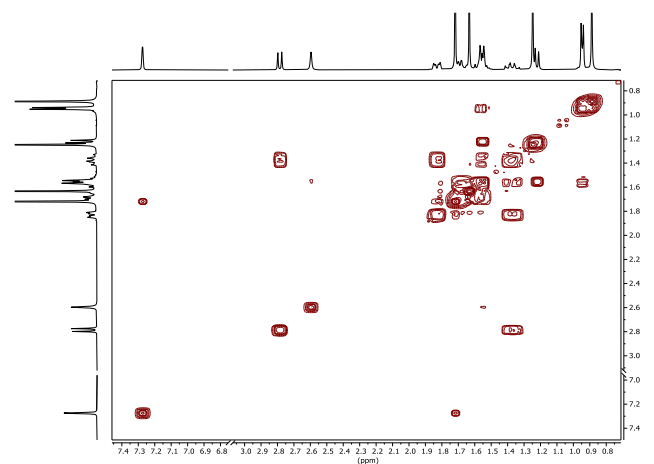


Figura B8-4. Espectro COSY (CDCl_3) del compuesto JFTF-023-PPT.

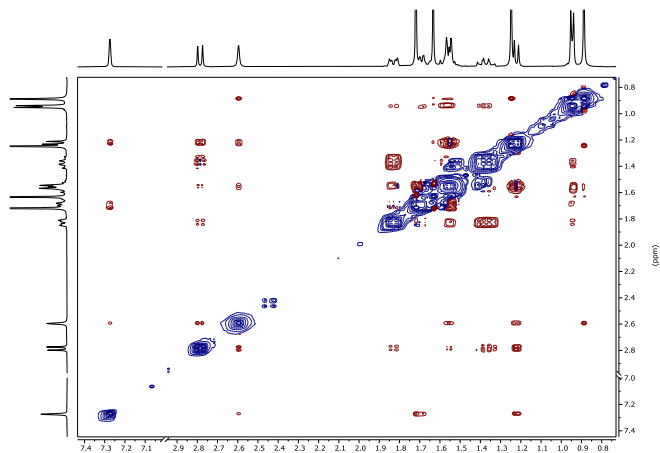


Figura B8-5. Espectro NOESY (CDCl_3) del compuesto JFTF-023-PPT.

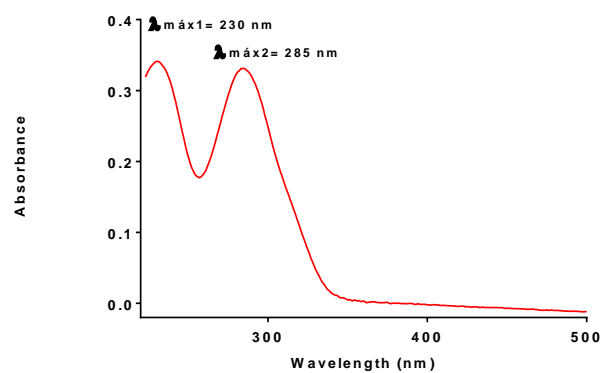


Figura B8-6. Espectro UV-Vis (MeOH) del compuesto JFTF-023-PPT.

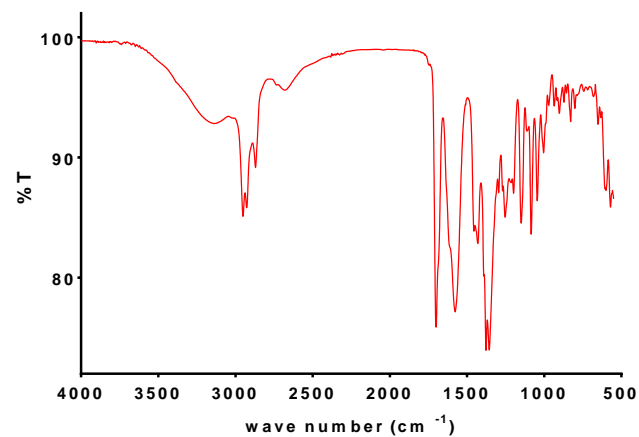


Figura B8-7. Espectro FTIR del compuesto JFTF-023-PPT.

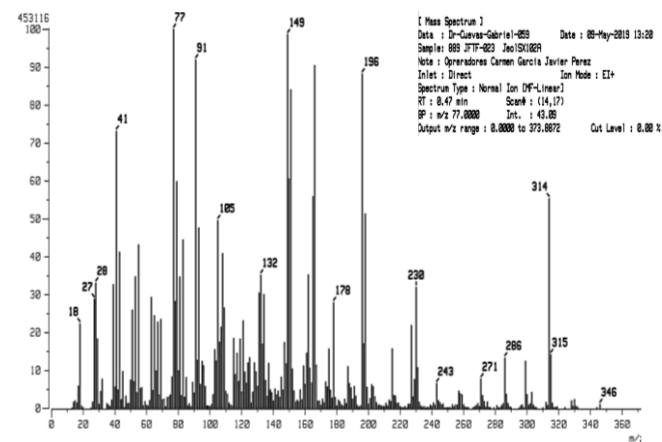


Figura B8-8. Espectro LRMS del compuesto JFTF-023-PPT.

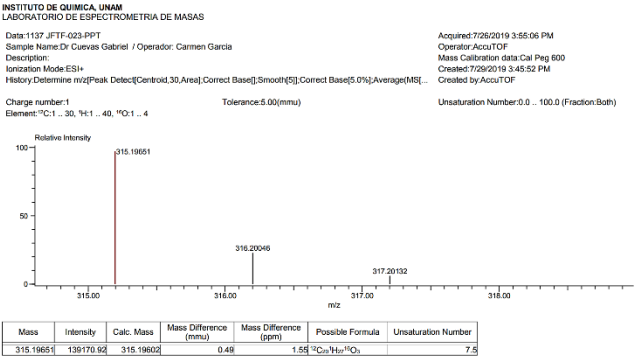


Figura B8-9. Espectro HRMS del compuesto JFTF-023-PPT.

ANEXO B9

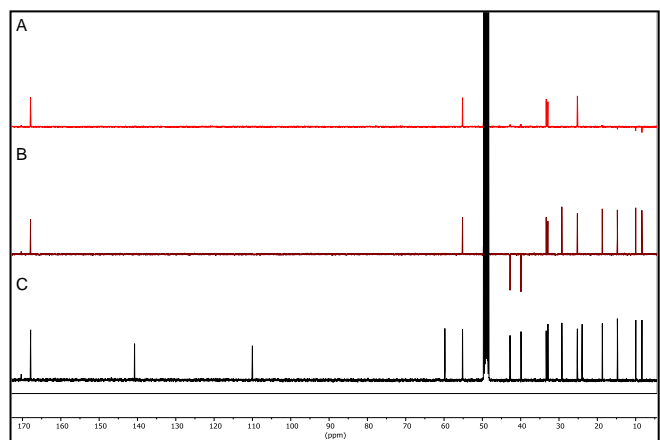


Figura B9-1. Espectros DEPT ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) del compuesto JFTF-022.

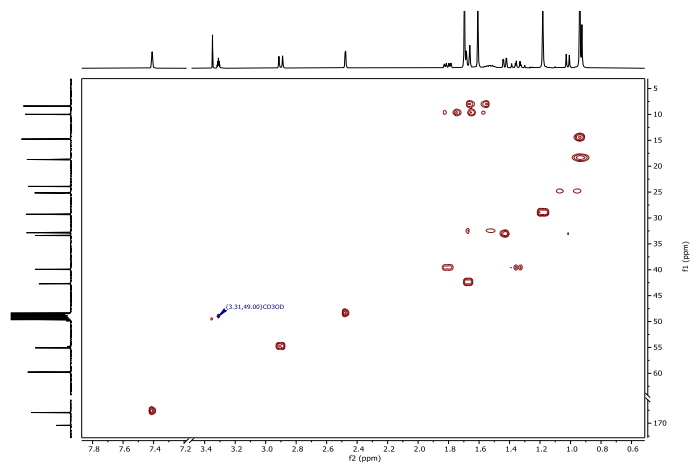


Figura B9-2. Espectro HSQC (CDCl_3) del compuesto JFTF-022.

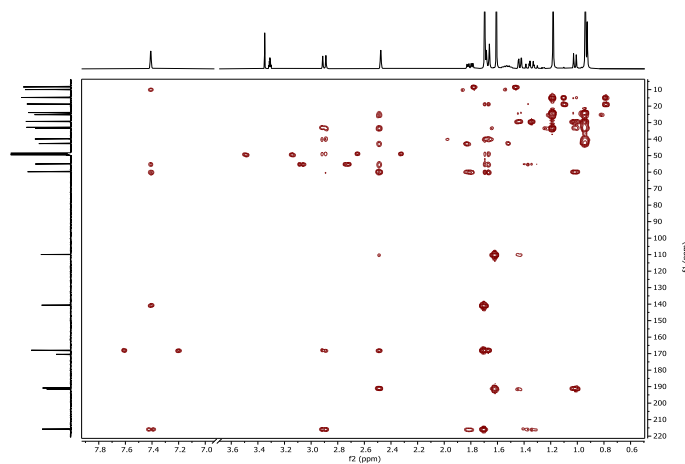


Figura B9-3. Espectro HMBC (CDCl_3) del compuesto JFTF-022.

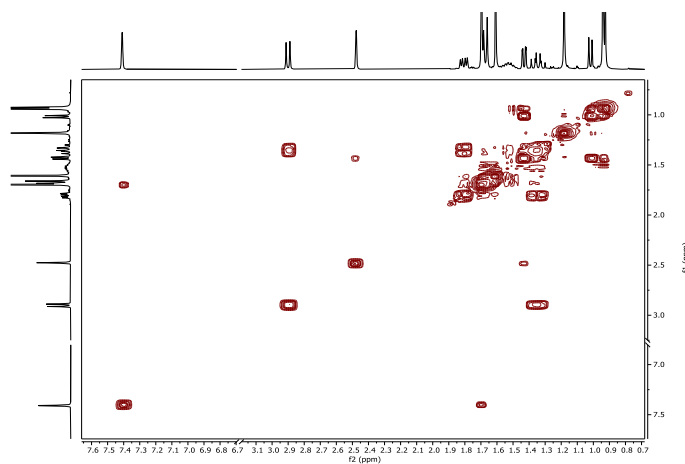


Figura B9-4. Espectro COSY (CDCl_3) del compuesto JFTF-022.

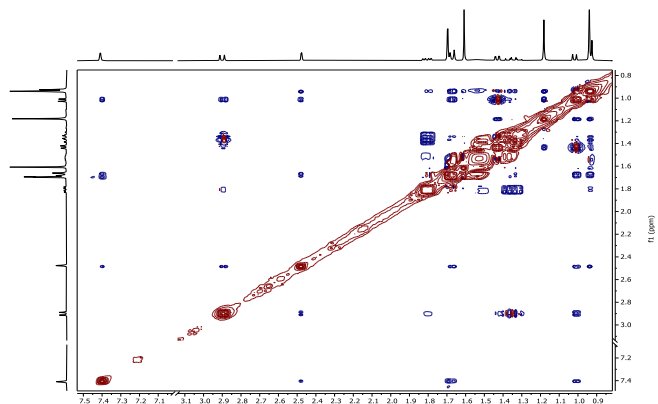


Figura B9-5. Espectro NOESY (CDCl_3) del compuesto JFTF-022.

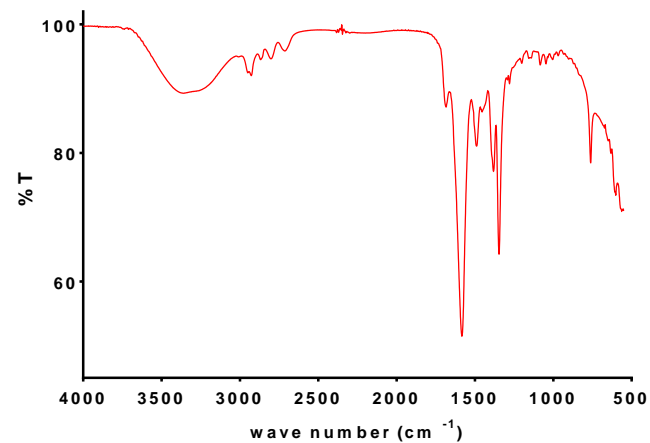


Figura B9-7. Espectro FTIR del compuesto JFTF-022.

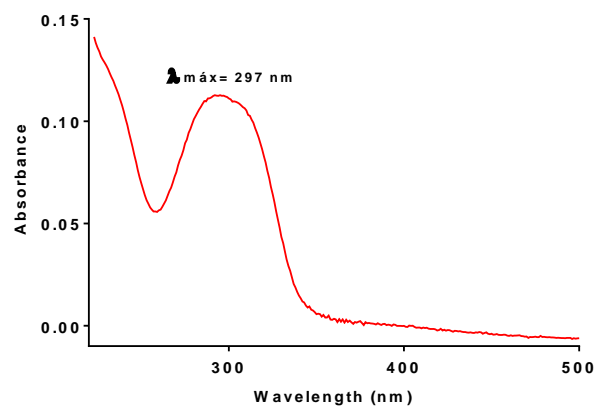


Figura B9-6. Espectro UV-Vis (MeOH) del compuesto JFTF-022.

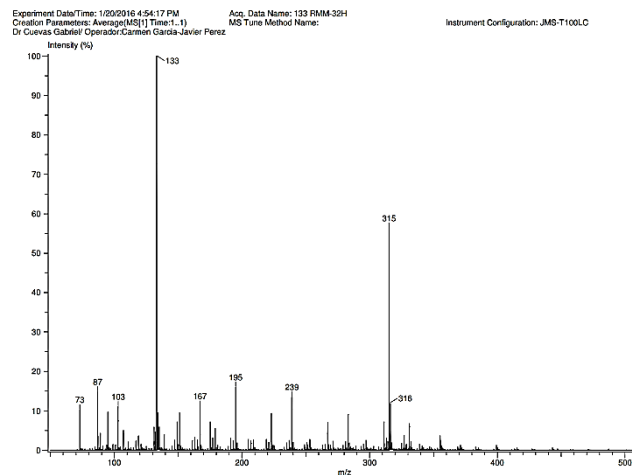


Figura B9-8. Espectro LRMS del compuesto JFTF-022.

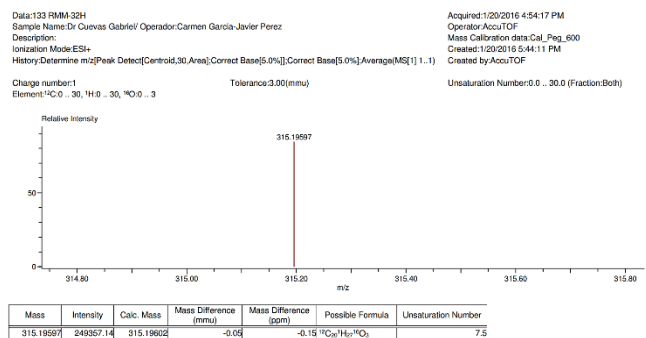


Figura B9-9. Espectro HRMS del compuesto JFTF-022.

ANEXO B10

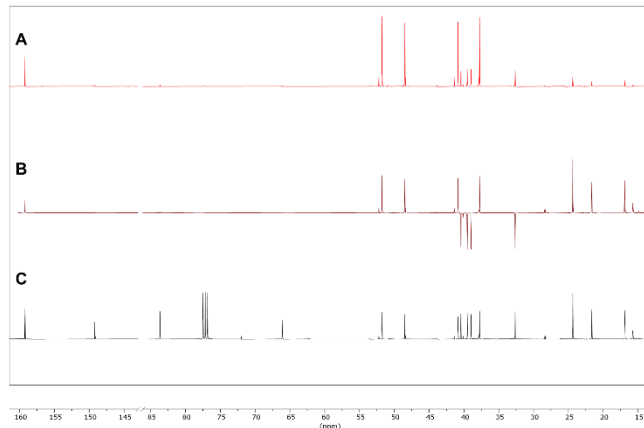


Figura B10-1. Espectros DEPT ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) del compuesto JFTF-065.

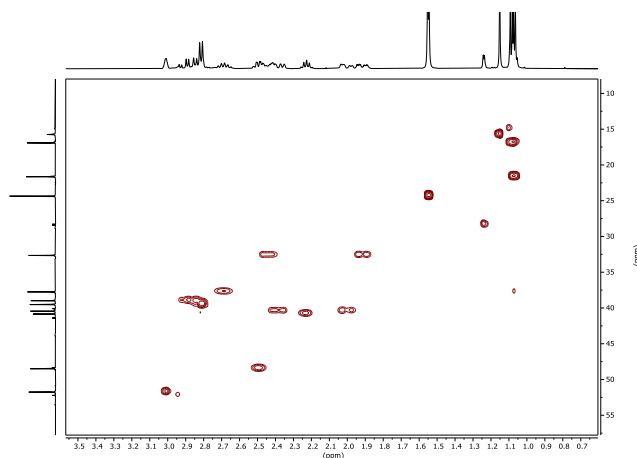


Figura B10-2. Espectro HSQC (CDCl_3) del compuesto JFTF-065.

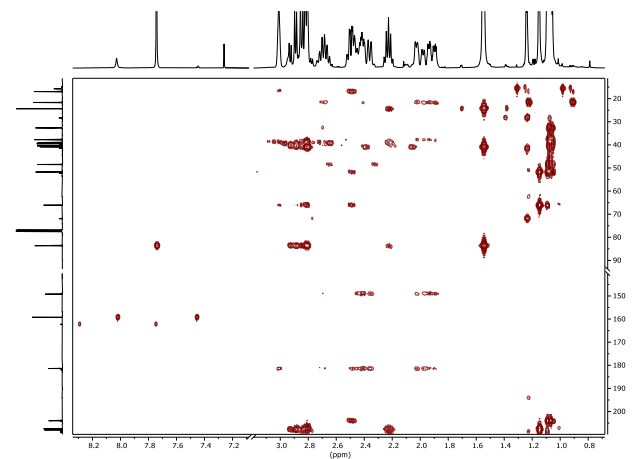


Figura B10-3. Espectro HMBC (CDCl_3) del compuesto JFTF-065.

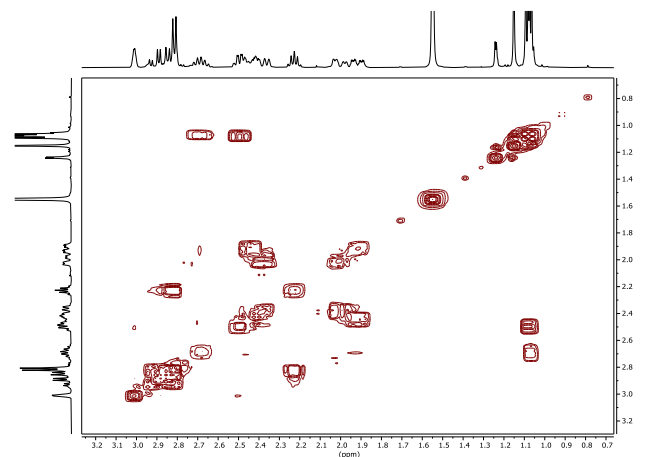


Figura B10-4. Espectro COSY (CDCl_3) del compuesto JFTF-065.

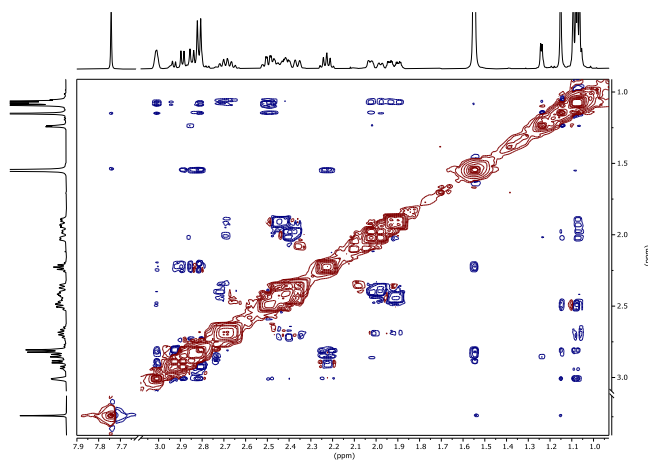


Figura B10-5. Espectro NOESY (CDCl_3) del compuesto JFTF-065.

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

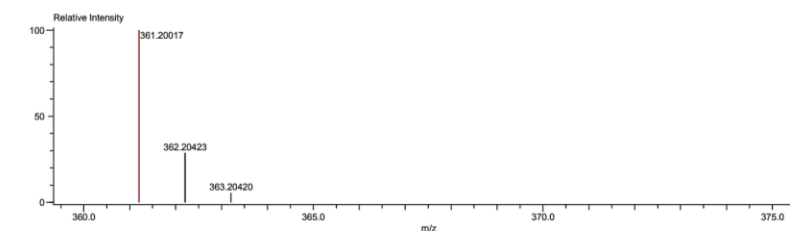
Data: 733 DCC-M52021-4
Sample Name: Dr Cuevas Gabriel / Operator: Carmen Garcia
Description:
Ionization Mode: ESI+
History: Determine m/z [Peak Detect [Centroid, 30, Area], Correct Base [], Smooth [5], Correct Base [5.0%], Average [MS], ...

Acquired: 8/7/2021 1:55:25 PM
Operator: AccuTOF
Mass Calibration data: Cal Peg 600
Created: 8/17/2021 1:39:32 PM
Created by: AccuTOF

Charge number: 1
Element: ^{12}C : 0.25, ^1H : 0.40, ^{16}O : 0.5

Tolerance: 30.00 (ppm), 5.00 ... 15.00 (mmu)

Unsaturation Number: 0.0 ... 50.0 (Fraction: Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
361.20017	107084.80	361.20150	-1.33	-3.67	$^{12}\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_8$	7.5

Figura B10-7. Espectro HRMS del compuesto JFTF-065

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

Acq. Data Name: 733 DCC-M52021-4
Creation Parameters: Average [SQR] Time: 1, 1)
Dr Cuevas Gabriel / Operator: Carmen Garcia

Experiment Date/Time: 8/7/2021 1:55:25 PM
Instrument: JCOL The AccuTOF - JMS-T100LC
Ionization Mode: DART+

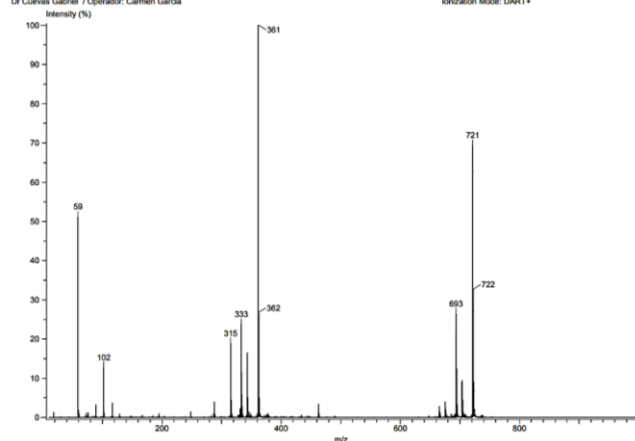


Figura B10-6. Espectro LRMS del compuesto JFTF-065

ANEXO B11

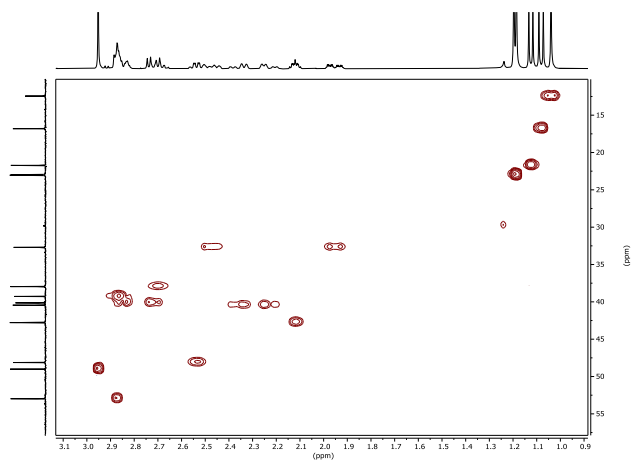


Figura B11-1. Espectro HSQC (CDCl₃) del compuesto JFTF-012-E.

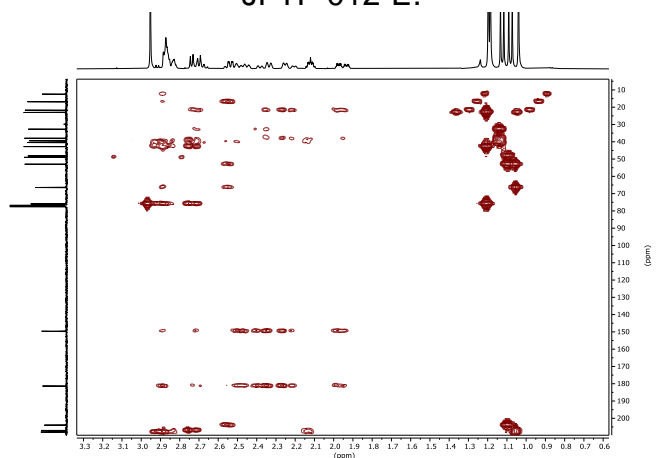


Figura B11-2. Espectro HMBC (CDCl₃) del compuesto JFTF-012-E.

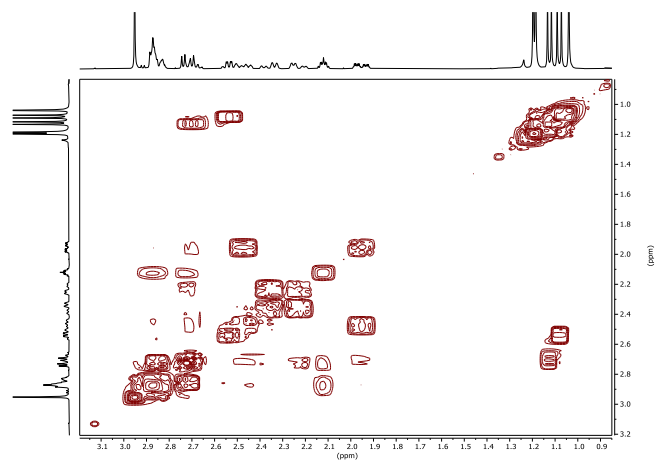


Figura B11-3. Espectro COSY (CDCl₃) del compuesto JFTF-012-E.

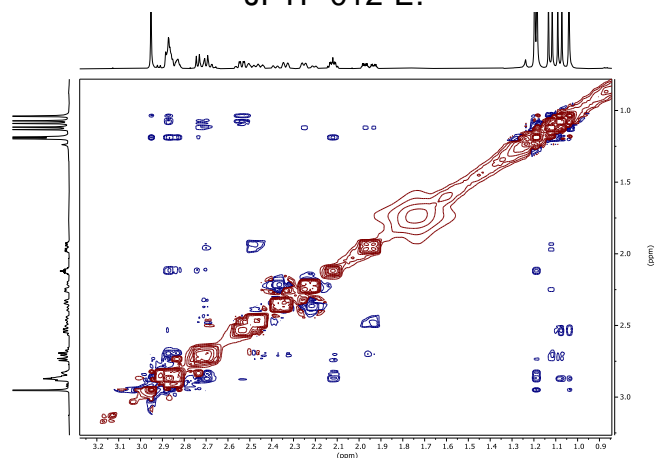


Figura B11-4. Espectro NOESY (CDCl₃) del compuesto JFTF-012-E.

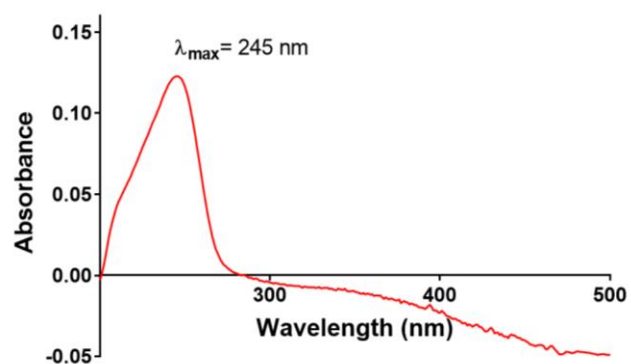


Figura B11-5. Espectro UV-Vis (CHCl_3) del compuesto JFTF-012-E.

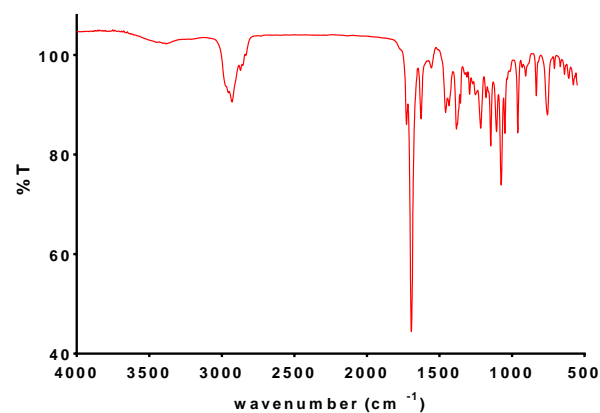


Figura B11-6. Espectro FTIR del compuesto JFTF-012-E.

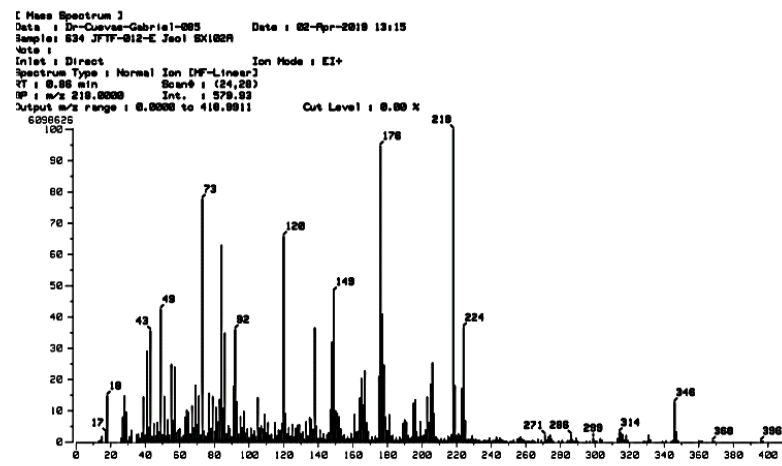


Figura B11-7. Espectro LRMS del compuesto JFTF-012-E.

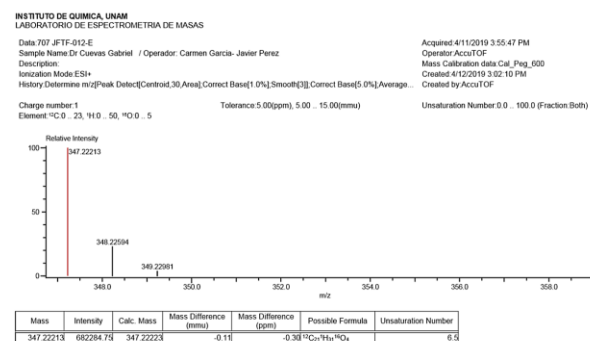


Figura B11-8. Espectro HRMS del compuesto JFTF-012-E.

ANEXO B12

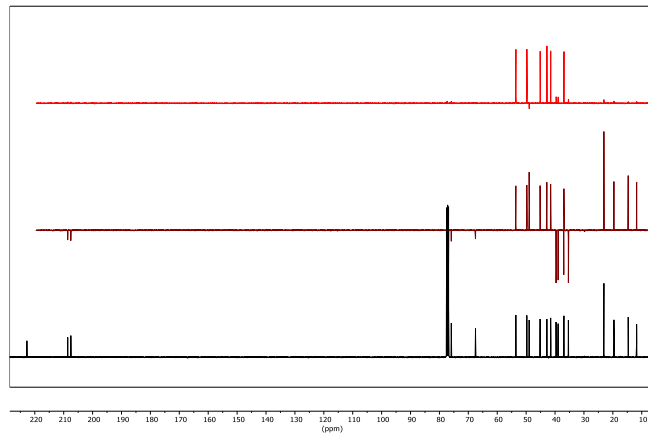


Figura B12-1. Espectros DEPT ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) del compuesto JFTF-019-F.

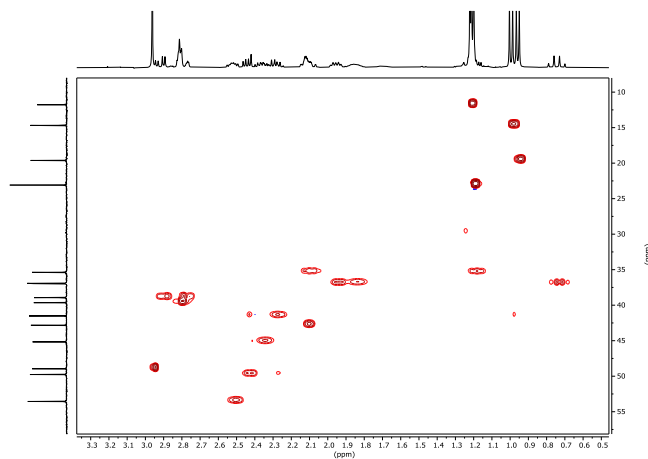


Figura B12-2. Espectro HSQC (CDCl_3) del compuesto JFTF-019-F.

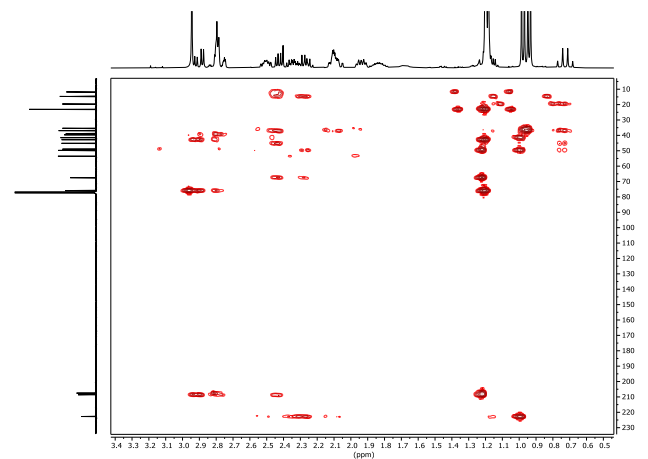


Figura B12-3. Espectro HMBC (CDCl_3) del compuesto JFTF-019-F.

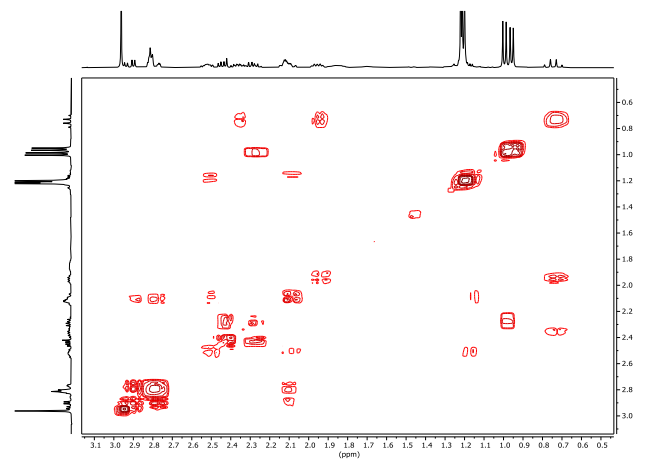


Figura B12-4. Espectro COSY (CDCl_3) del compuesto JFTF-019-F.

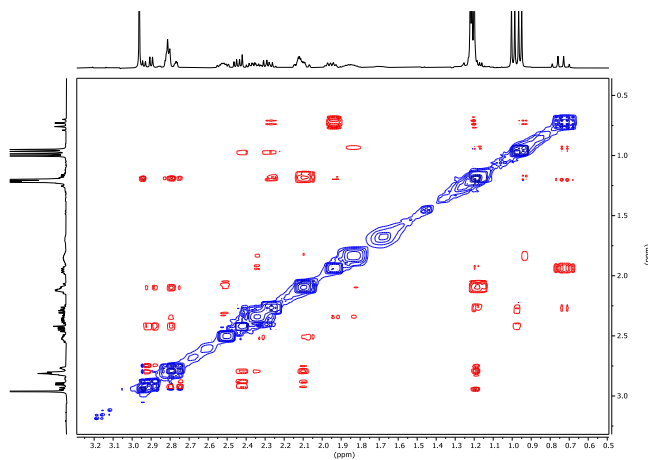


Figura B12-5. Espectro NOESY (CDCl_3) del compuesto JFTF-019-F.

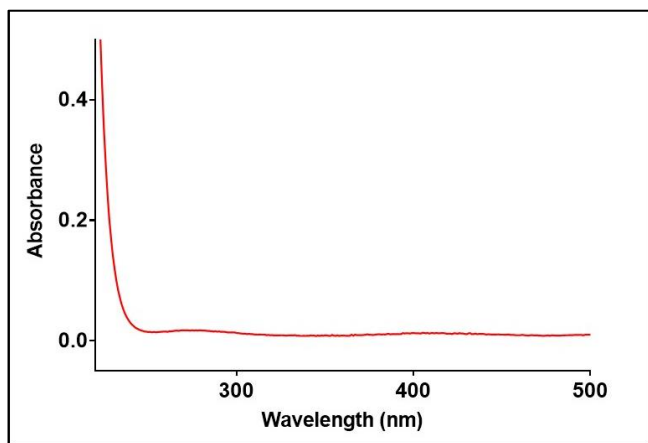


Figura B12-6. Espectro UV-Vis (CHCl_3) del compuesto JFTF-019-F.

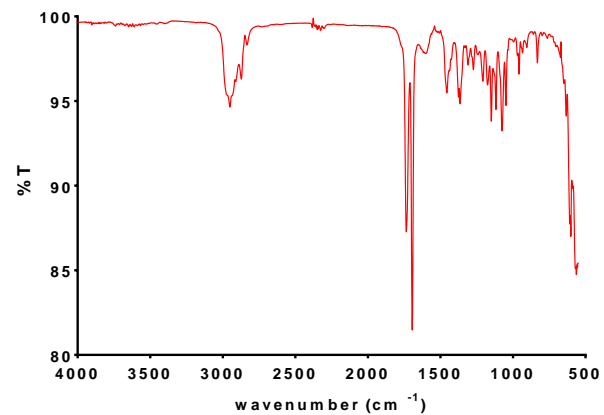


Figura B12-7. Espectro FTIR del compuesto JFTF-019-F.

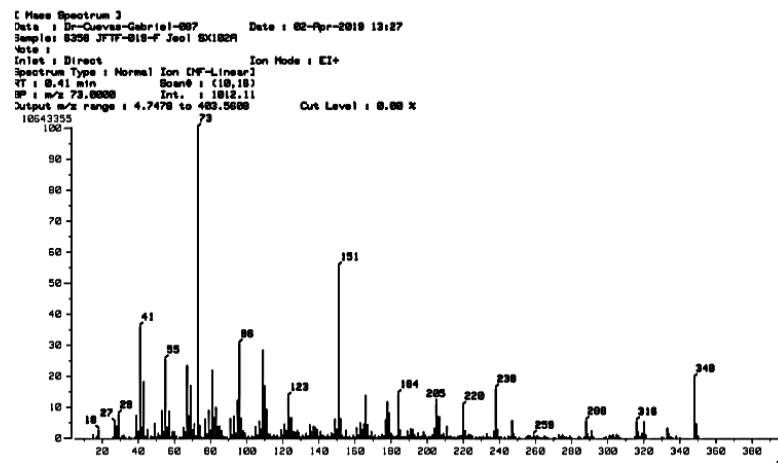


Figura B12-8. Espectro LRMS del compuesto JFTF-019-F.

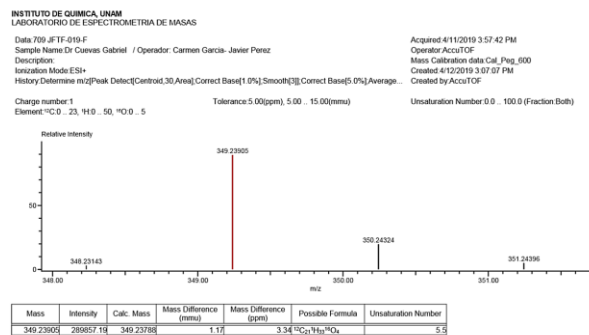


Figura B12-9. Espectro HRMS del compuesto JFTF-019-F.

ANEXO C

Table C-1. Energías potenciales (E_{elec} , en hartrees), zero-point energy correction (ZPE, en hartrees) y número de frecuencias imaginarias (NImag) de todos los puntos estacionarios.

Punto estacionario	E_{elec}	ZPE	E_{elec} corregida	NImag
Rioloatriona	-1003.0599	0.4233	-1002.6367	0
RIa	-1079.4561	0.4475	-1079.0086	0
RIb	-1079.4654	0.4487	-1079.0167	0
RIc	-1079.4560	0.4477	-1079.0083	0
TS1	-1079.4332	0.4432	-1078.9899	1
RIIa	-1079.4619	0.4495	-1079.0125	0
TS2	-1079.4203	0.4434	-1078.9769	1
RIII	-1079.4853	0.4502	-1079.0351	0
RIIb	-1079.4822	0.4487	-1079.0335	0
TS3	-1079.4014	0.4449	-1078.9565	1
RIV	-1079.4609	0.4503	-1079.0106	0
RVa	-1079.4761	0.4495	-1079.0266	0
RVb	-1079.4750	0.4494	-1079.0256	0
TS4	-1079.3859	0.4461	-1078.9398	1
RVI	-1079.4729	0.4477	-1079.0252	0
TS5	-1079.3985	0.4461	-1078.9524	1
RVII	-1079.4843	0.4490	-1079.0352	0
RVc	-1079.4839	0.4505	-1079.0335	0
TS6	-1079.4365	0.4453	-1078.9912	1
RVIII	-1079.4732	0.4492	-1079.0241	0
RIX	-1017.0560	0.4021	-1016.6529	0
TS7	-1017.0174	0.3976	-1016.6198	1
RX	-1017.1014	0.4022	-1016.6992	0

ANEXO D

Coordenadas cartesianas en Å de todos los puntos estacionarios incluidos en la **Tabla C-1 (ANEXO C)** al nivel de teoría M06-2X/6-31+G(d,p).

Riolozatriona

1	C	2.8568610	0.2667230	-0.0997760
2	C	1.6752670	-0.3468770	-0.2600970
3	C	1.8352570	-1.8416690	-0.3005890
4	C	3.3613850	-2.0049110	-0.5458300
5	C	4.0047500	-0.6941320	-0.0099460
6	C	2.6785700	1.7235220	-0.0704260
7	C	1.1740390	2.0000610	-0.2568330
8	C	0.5029640	0.5988080	-0.3502490
9	C	-0.5826030	0.3427610	0.7621740
10	C	-1.6164620	1.4629230	0.6034060
11	C	-2.4727090	1.4819810	-0.6535940
12	C	-2.8483410	0.1277230	-1.2251220
13	C	-2.1728790	-1.1153510	-0.6977350
14	C	-1.2166840	-1.0228500	0.4486000
15	H	0.0118310	0.4788740	-1.3279160
16	C	3.9485900	-3.2765310	0.0519290
17	C	0.0189220	0.3444210	2.1617940
18	O	-0.9190970	-2.0113140	1.0843730
19	O	-1.7054080	2.3492830	1.4245660
20	O	3.5268170	2.5846430	0.0327130
21	H	1.5336110	-2.2762860	0.6629160
22	H	1.2221960	-2.3327620	-1.0650520
23	H	3.5150780	-2.0168040	-1.6327890
24	H	4.3270780	-0.8092320	1.0341250
25	H	4.8807120	-0.3839250	-0.5863280
26	H	-3.3529140	2.0937280	-0.4344890
27	H	-1.8872320	2.0285140	-1.4038420
28	H	5.0218320	-3.3479000	-0.1497680
29	H	3.8073130	-3.2906040	1.1382620
30	H	3.4676180	-4.1685070	-0.3613700
31	H	0.5216820	1.2899850	2.3712070
32	H	-0.7682120	0.2146120	2.9087390
33	H	0.7282870	-0.4777970	2.2678720

34	H	-1.9480370	-1.9334930	-1.3770640
35	C	-3.6466230	-0.8632130	-0.4248750
36	H	-3.0541290	0.1359690	-2.2925310
37	C	-4.6200710	-1.7419180	-1.1826020
38	H	-4.7601290	-2.6969410	-0.6659520
39	H	-4.2622120	-1.9515600	-2.1949960
40	H	-5.5956850	-1.2500990	-1.2613030
41	C	-4.1023170	-0.5365780	0.9836210
42	H	-4.2209500	-1.4602410	1.5591090
43	H	-5.0696480	-0.0240860	0.9561030
44	H	-3.4090440	0.1024680	1.5372230
45	C	0.9672760	2.8930890	-1.4813410
46	H	1.6137440	3.7706960	-1.4031670
47	H	1.2263180	2.3569300	-2.4010810
48	H	-0.0673450	3.2385440	-1.5577930
49	H	0.8285960	2.5411230	0.6316170

RIa

1	C	2.9889860	0.6045990	-0.1909510
2	C	1.9501140	-0.2446320	-0.1944000
3	C	2.4066820	-1.6727910	-0.0791700
4	C	3.9271940	-1.5653610	-0.3866840
5	C	4.3128370	-0.0907880	-0.0737180
6	C	2.5179770	1.9881520	-0.3404300
7	C	0.9813340	1.9414870	-0.3425610
8	C	0.6108300	0.4329700	-0.3442230
9	C	-0.4564070	0.0274150	0.7286900
10	C	-1.6831980	0.9038980	0.5130810
11	C	-2.6657730	0.6184780	-0.3545380
12	C	-2.6860590	-0.6371020	-1.1443570
13	C	-1.7021750	-1.7032370	-0.7460930
14	C	-0.8213530	-1.4377190	0.4393190
15	H	0.1832620	0.1714480	-1.3248070
16	C	4.7769920	-2.5978950	0.3425010
17	C	0.0890010	0.1536270	2.1514050
18	O	-0.3724590	-2.3497240	1.1011260
19	O	-1.6491380	2.0320140	1.2698110

20	O	3.1799280	2.9993980	-0.4642080	3	C	-2.7839550	-1.6297360	-0.0027880
21	H	2.2212570	-2.0485800	0.9371950	4	C	-4.1190030	-0.8401680	-0.0672050
22	H	1.8818810	-2.3581040	-0.7542730	5	C	-3.6890900	0.6489440	-0.1737430
23	H	4.0478300	-1.7056470	-1.4687660	6	C	-1.3542320	1.5870690	0.9540860
24	H	4.7103170	0.0075530	0.9458300	7	C	-0.2638560	0.7906940	1.6756300
25	H	5.0731870	0.3014440	-0.7551210	8	C	-0.4440740	-0.6618280	1.1481640
26	H	-4.1580620	4.3531380	0.8949470	9	C	0.6634120	-1.0597440	0.1003680
27	H	-3.4964730	1.3131860	-0.4610490	10	C	0.6109910	-0.0919990	-1.0635440
28	H	5.8361730	-2.4876450	0.0895840	11	C	1.4959800	0.8874840	-1.2868050
29	H	4.6748840	-2.4808600	1.4271460	12	C	2.7146560	1.0842940	-0.4677960
30	H	4.4722940	-3.6169400	0.0843460	13	C	2.9601660	0.1102570	0.6600950
31	H	0.4403360	1.1669850	2.3505180	14	C	1.9778860	-0.9835830	0.9042110
32	H	-0.6924380	-0.0822660	2.8790250	15	H	-0.3609490	-1.3987760	1.9575070
33	H	0.9092570	-0.5508600	2.2986610	16	C	-5.0558820	-1.2993450	-1.1763200
34	H	-1.2241960	-2.3125240	-1.5102260	17	C	0.4649570	-2.5118340	-0.3625900
35	C	-3.1818150	-1.9372640	-0.5298790	18	O	2.1561650	-1.7772380	1.8078640
36	H	-2.8876750	-0.5259590	-2.2084200	19	O	-0.4790900	-0.3040010	-1.8601250
37	C	-3.8377460	-2.9295250	-1.4661750	20	O	-1.3441990	2.7979930	0.7727110
38	H	-3.6999810	-3.9536170	-1.1029900	21	H	-2.4436240	-1.8790560	-1.0178490
39	H	-3.4144960	-2.8663180	-2.4735580	22	H	-2.8544570	-2.5639520	0.5644760
40	H	-4.9136660	-2.7354250	-1.5364920	23	H	-4.6208120	-0.9641090	0.9014340
41	C	-3.7272450	-1.9692750	0.8804160	24	H	-3.5679750	0.9439490	-1.2265910
42	H	-3.5017390	-2.9332470	1.3482570	25	H	-4.4092940	1.3335760	0.2833330
43	H	-4.8146030	-1.8374250	0.8670550	26	H	-1.8594070	2.9158180	-2.6603380
44	H	-3.3007260	-1.1814590	1.5062980	27	H	1.3409440	1.5485720	-2.1357620
45	C	0.3931340	2.7485620	-1.4961300	28	H	-5.9780590	-0.7098740	-1.1834380
46	H	0.7748210	3.7723570	-1.4653760	29	H	-4.5751550	-1.1876880	-2.1545060
47	H	0.6742420	2.3099420	-2.4598270	30	H	-5.3307710	-2.3516860	-1.0538790
48	H	-0.6996490	2.7652300	-1.4344610	31	H	-0.4410450	-2.6063670	-0.9603670
49	H	0.6576290	2.3987870	0.5994990	32	H	1.3091860	-2.8400080	-0.9763120
50	H	-2.3864330	2.6201220	1.0242160	33	H	0.4056020	-3.1681710	0.5085050
51	O	-3.5786370	3.8454840	0.3167150	34	H	3.4151910	0.4606630	1.5826470
52	H	-3.1646410	4.4777160	-0.2813930	35	C	3.8723650	0.1135000	-0.5577860
RIb					36	H	2.9891250	2.1194010	-0.2759220
1	C	-2.3495920	0.6202330	0.4998310	37	C	5.2573370	0.6762740	-0.3143970
2	C	-1.8392980	-0.6207500	0.5835740	38	H	5.9195340	-0.0907400	0.1011390
					39	H	5.2294010	1.5172430	0.3848830

40	H	5.6931290	1.0293980	-1.2552920
41	C	3.8504260	-1.0501440	-1.5234110
42	H	4.3606940	-1.9146760	-1.0854110
43	H	4.3723870	-0.7780970	-2.4470260
44	H	2.8350080	-1.3460180	-1.7932780
45	C	-0.4485570	0.8900000	3.1936560
46	H	-0.4219310	1.9345500	3.5151190
47	H	-1.4088150	0.4582390	3.4952640
48	H	0.3492040	0.3442120	3.7056490
49	H	0.7033120	1.2232060	1.4027980
50	H	-0.7728720	0.5539280	-2.2212500
51	O	-1.2909790	2.3728580	-2.1064500
52	H	-1.3365710	2.7418530	-1.2069210

R1c

1	C	2.6450570	0.4958490	-0.2034530
2	C	1.4812710	0.3873540	0.4552750
3	C	1.0132350	1.7278580	0.9549720
4	C	2.2901410	2.6040410	0.8177170
5	C	3.1549270	1.9046400	-0.2690310
6	C	3.1242780	-0.8308900	-0.6156150
7	C	2.0483410	-1.8472030	-0.2007620
8	C	0.9767050	-1.0304990	0.5723440
9	C	-0.5070860	-1.2527660	0.1124330
10	C	-1.4219150	-0.5339380	1.0866860
11	C	-2.1604740	0.5500710	0.8125800
12	C	-2.1392540	1.2258190	-0.5064760
13	C	-1.3031270	0.5919890	-1.5850540
14	C	-0.6517650	-0.7278550	-1.3255880
15	H	0.9818850	-1.3227830	1.6326800
16	C	2.0018170	4.0725870	0.5346490
17	C	-0.8220020	-2.7591660	0.1370250
18	O	-0.1975530	-1.3695630	-2.2525540
19	O	-1.4059540	-1.1408380	2.3052250
20	O	4.1809080	-1.1127590	-1.1434970
21	H	0.2040650	2.1078440	0.3157940
22	H	0.6174210	1.6984080	1.9760100

23	H	2.8394480	2.5247920	1.7649260
24	H	2.9700900	2.3368620	-1.2622930
25	H	4.2282550	1.9882960	-0.0759650
26	H	-3.9488960	-0.2459790	4.3325390
27	H	-2.7942110	0.9657450	1.5930570
28	H	2.9283590	4.6490560	0.4505520
29	H	1.4523480	4.1799570	-0.4076610
30	H	1.3973240	4.5203650	1.3300990
31	H	-0.5963540	-3.1715170	1.1223720
32	H	-1.8822620	-2.9341790	-0.0700370
33	H	-0.2376570	-3.2773350	-0.6246560
34	H	-0.7389700	1.2113420	-2.2778090
35	C	-2.8176640	0.6413360	-1.7273400
36	H	-2.1296220	2.3142550	-0.4670150
37	C	-3.3421360	1.6193300	-2.7570340
38	H	-3.3306790	1.1719420	-3.7565800
39	H	-2.7363280	2.5301760	-2.7858730
40	H	-4.3740530	1.9030980	-2.5223590
41	C	-3.6142730	-0.6405700	-1.6363490
42	H	-3.4983810	-1.2259440	-2.5547070
43	H	-4.6776640	-0.4129220	-1.5056400
44	H	-3.3005590	-1.2595880	-0.7926680
45	C	2.6672780	-2.9962000	0.5928160
46	H	3.4805790	-3.4465640	0.0184760
47	H	3.0802290	-2.6326030	1.5403560
48	H	1.9239200	-3.7664680	0.8171660
49	H	1.6249280	-2.2320930	-1.1351420
50	H	-1.9843280	-0.6630080	2.9257730
51	O	-3.1344990	0.2092710	4.0927200
52	H	-2.7822300	0.5892360	4.9046830

TS1

1	C	-2.1325500	0.3124460	0.5983680
2	C	-1.2897410	0.4979930	-0.5101360
3	C	-1.7779720	1.7314760	-1.2475450
4	C	-2.4580410	2.5760040	-0.1319300
5	C	-2.9166570	1.5464470	0.9472670

6	C	-2.3419170	-1.0531600	0.9116310
7	C	-1.6505410	-1.8889430	-0.1917780
8	C	-0.9144510	-0.8590720	-1.0939260
9	C	0.6640460	-1.0630280	-1.2382620
10	C	1.2280290	0.3338380	-1.2423500
11	C	0.7898300	1.0783450	-0.1297920
12	C	0.8868790	0.4964850	1.2365210
13	C	1.0369790	-0.9996520	1.3135580
14	C	1.2261650	-1.7375600	0.0136170
15	H	-1.3022690	-0.9274620	-2.1216220
16	C	-1.5077170	3.6060430	0.4847640
17	C	1.0043290	-1.8862840	-2.4728990
18	O	1.7729780	-2.8245470	-0.0125780
19	O	1.1883870	0.9220160	-2.5116740
20	O	-3.0389880	-1.5730140	1.8039830
21	H	-1.0048560	2.2896080	-1.7868360
22	H	-2.5315370	1.4212860	-1.9917540
23	H	-3.3188550	3.1179170	-0.5440730
24	H	-2.7282870	1.9366710	1.9586280
25	H	-3.9949430	1.3408800	0.8941070
26	H	0.8292400	2.1673200	-0.2027300
27	H	-2.0410230	4.2411140	1.2018400
28	H	-0.6984500	3.1058280	1.0275130
29	H	-1.0592120	4.2535900	-0.2782540
30	H	0.6468330	-1.3723150	-3.3681580
31	H	2.0852750	-2.0323300	-2.5577730
32	H	0.5355340	-2.8735680	-2.4058990
33	H	0.4465600	-1.5625310	2.0347330
34	C	2.1309030	-0.1101920	1.8666290
35	H	0.1809070	0.9256000	1.9481980
36	C	2.2011160	-0.0371560	3.3788580
37	H	2.7683680	-0.8843410	3.7838410
38	H	1.2005630	-0.0556910	3.8222000
39	H	2.6984090	0.8880840	3.6974070
40	C	3.4916680	-0.0675960	1.2092090
41	H	4.1393080	-0.8382140	1.6444890
42	H	3.9703510	0.9075310	1.3698630

43	H	3.4338180	-0.2541910	0.1346030
44	C	-2.7230890	-2.6774290	-0.9462470
45	H	-3.2782080	-3.3146640	-0.2516760
46	H	-3.4333590	-1.9857870	-1.4165240
47	H	-2.2781260	-3.2998830	-1.7316640
48	H	-0.9662010	-2.6167850	0.2646140
49	H	1.7263910	1.7253990	-2.4879700
50	O	3.5453840	2.3105300	-1.4408180
51	H	3.2700770	2.8201990	-0.6707350
52	H	3.2779910	1.4028260	-1.2110280

R1Ia

1	C	-0.7689380	-0.1421770	-0.8973200
2	C	-1.6923490	-0.0698900	-2.1301200
3	C	-2.8740000	0.8649550	-1.7227360
4	C	-2.8215610	0.9822520	-0.1619180
5	C	-1.6921640	-1.0442630	1.0680500
6	C	-0.6114860	-2.0458610	0.7262390
7	C	-0.0326010	-1.5000450	-0.6079290
8	C	1.5073210	-1.2245460	-0.7007320
9	C	1.4452440	0.0266510	-1.5803210
10	C	0.3773090	0.9217210	-0.9775100
11	C	0.7656290	1.3958300	0.4122450
12	C	1.5344420	0.4418640	1.2974230
13	C	2.0341350	-0.8365150	0.6928510
14	H	-0.2584990	-2.2115980	-1.4117190
15	C	-2.8222170	2.2327830	-2.4016630
16	C	2.3150660	-2.3583610	-1.3028060
17	O	2.7772250	-1.5713040	1.3049850
18	O	2.0032680	0.1729940	-2.6404080
19	O	-2.4780730	-1.3464860	2.1233730
20	H	-1.1779000	0.2866340	-3.0310840
21	H	-2.0728090	-1.0748380	-2.3430560
22	H	-3.8151580	0.3815540	-2.0038590
23	H	-2.5397770	2.0134840	0.1068900
24	H	-3.7876470	0.7769950	0.3105160
25	H	0.1532520	1.7598520	-1.6420750

26	H	-3.6530410	2.8657770	-2.0725610
27	H	-1.8894390	2.7551080	-2.1593040
28	H	-2.8793110	2.1374940	-3.4900300
29	H	1.9472190	-2.5838000	-2.3067600
30	H	3.3704320	-2.0846800	-1.3775840
31	H	2.2411290	-3.2502570	-0.6761020
32	H	1.2855650	0.3444420	2.3514730
33	C	2.1500000	1.7670470	0.8626260
34	H	-0.0350640	1.9522730	0.8980070
35	C	2.2167640	2.8228620	1.9504660
36	H	3.1002500	2.6718290	2.5787530
37	H	1.3329830	2.7922680	2.5953150
38	H	2.2813510	3.8218870	1.5052860
39	C	3.3574660	1.8093490	-0.0567200
40	H	4.2649190	1.8759110	0.5515950
41	H	3.3143960	2.6924320	-0.7026810
42	H	3.4686660	0.9350180	-0.6982170
43	C	-1.1873990	-3.4596210	0.6030530
44	H	-1.6328850	-3.7796400	1.5478240
45	H	-1.9631980	-3.4895250	-0.1700910
46	H	-0.3995370	-4.1679250	0.3299720
47	H	0.1423700	-2.0645500	1.5248900
48	C	-1.7632450	-0.0089330	0.2177960
49	H	-1.7610820	1.3216450	2.4022290
50	H	-2.9082940	-0.5406690	2.4572420
51	O	-2.5194030	1.2843590	3.0021190
52	H	-3.0175300	2.0957510	2.8587350

TS2

1	C	-0.7945850	-0.4331390	-0.5854660
2	C	-1.7748180	-1.3469310	-1.3617390
3	C	-3.1808070	-0.8815740	-0.9598840
4	C	-3.0156810	0.6448030	-0.8586260
5	C	-1.5564270	0.9514360	1.2079510
6	C	-0.6924620	-0.0680790	1.9132180
7	C	-0.3034680	-1.0527490	0.7885270
8	C	1.2045780	-1.4419870	0.6136100

9	C	1.2555900	-1.4648850	-0.9171810
10	C	0.5256410	-0.2189290	-1.3840110
11	C	1.2433460	1.0450940	-0.9385940
12	C	1.9670320	1.0289150	0.3913200
13	C	2.0709080	-0.2762890	1.1223220
14	H	-0.8437200	-1.9936310	0.9556840
15	C	-4.2788190	-1.3353150	-1.9130250
16	C	1.6029600	-2.7558440	1.2574880
17	O	2.7449040	-0.3873290	2.1224750
18	O	1.6444600	-2.3844400	-1.5946740
19	O	-2.0813150	1.9261100	1.8399590
20	H	-1.6501270	-1.1835890	-2.4413440
21	H	-1.6014680	-2.4136370	-1.1780060
22	H	-3.3997340	-1.2570410	0.0520750
23	H	-3.0308320	1.0869650	-1.8643590
24	H	-3.8040890	1.1305160	-0.2743050
25	H	0.3808420	-0.2293170	-2.4673610
26	H	-5.2579230	-0.9636300	-1.5955990
27	H	-4.0855950	-0.9584980	-2.9239760
28	H	-4.3331760	-2.4271790	-1.9667360
29	H	0.9881580	-3.5666720	0.8582150
30	H	2.6504000	-2.9859540	1.0471160
31	H	1.4794000	-2.7010400	2.3416490
32	H	1.9146290	1.8858800	1.0588230
33	C	2.7335330	1.2345340	-0.9094600
34	H	0.6714390	1.9443320	-1.1554080
35	C	3.2108060	2.6554770	-1.1450530
36	H	4.1529230	2.8379970	-0.6180220
37	H	2.4774880	3.3885390	-0.7950570
38	H	3.3795220	2.8256970	-2.2140650
39	C	3.7324160	0.2036860	-1.4031310
40	H	4.7296890	0.4741480	-1.0417440
41	H	3.7580210	0.1928250	-2.4978150
42	H	3.5366730	-0.8145980	-1.0670840
43	C	-1.4727410	-0.7142700	3.0639290
44	H	-1.7803730	0.0406040	3.7911220
45	H	-2.3699610	-1.2163180	2.6854730

46	H	-0.8494110	-1.4585680	3.5672630
47	H	0.1720970	0.4479250	2.3490230
48	C	-1.6345530	0.7835250	-0.1986330
49	H	-2.1802120	2.7956850	0.9646990
50	H	-1.3151650	3.9942390	-0.0392040
51	O	-1.9738710	3.2913000	-0.0966570
52	H	-1.5176140	2.2143020	-0.4012640

RIII

1	C	-1.0493330	-0.6493400	-0.4728170
2	C	-2.2352810	-1.6257120	-0.4619680
3	C	-3.4624490	-0.7203050	-0.3218080
4	C	-3.1231100	0.4498720	-1.2597140
5	C	-1.1389040	1.7896850	-0.3816000
6	C	-0.7282030	1.3693360	1.0250660
7	C	-0.6906370	-0.1713540	0.9979080
8	C	0.6448240	-0.8910710	1.3916710
9	C	0.6699910	-1.9767200	0.3130240
10	C	0.2655960	-1.2909390	-0.9814250
11	C	1.2763360	-0.2186480	-1.3791040
12	C	2.0198980	0.5258880	-0.2864490
13	C	1.8317760	0.0577880	1.1252610
14	H	-1.4533260	-0.5556010	1.6861600
15	C	-4.7882830	-1.3990770	-0.6425730
16	C	0.6746360	-1.4379680	2.8056390
17	O	2.5338460	0.4467940	2.0303490
18	O	0.8236910	-3.1585460	0.4997350
19	O	-1.1466380	2.9380080	-0.7784590
20	H	-2.2861190	-2.1568460	-1.4234790
21	H	-2.1559130	-2.3823510	0.3276120
22	H	-3.5017890	-0.3459220	0.7113450
23	H	-3.4233590	0.1886640	-2.2810010
24	H	-3.6410810	1.3789370	-1.0006890
25	H	0.1080100	-2.0176200	-1.7837050
26	H	-5.6232010	-0.6962070	-0.5622790
27	H	-4.7774270	-1.7944060	-1.6645850
28	H	-4.9820950	-2.2323810	0.0393320

29	H	-0.1486170	-2.1426560	2.9509920
30	H	1.6134830	-1.9629830	2.9953270
31	H	0.5909830	-0.6232560	3.5293050
32	H	2.1656860	1.6020810	-0.3588180
33	C	2.7717720	-0.3510100	-1.2735570
34	H	0.9425450	0.3921160	-2.2147620
35	C	3.5645920	0.4056910	-2.3230030
36	H	4.5411200	0.6993340	-1.9251330
37	H	3.0424200	1.3121980	-2.6421030
38	H	3.7299700	-0.2262240	-3.2027880
39	C	3.4725400	-1.6204930	-0.8249160
40	H	4.5175820	-1.3864920	-0.5985900
41	H	3.4573400	-2.3679190	-1.6251800
42	H	3.0501330	-2.0813390	0.0679120
43	C	-1.7198950	1.9500560	2.0433300
44	H	-1.7361010	3.0406720	1.9765610
45	H	-2.7352290	1.5785800	1.8647640
46	H	-1.4257520	1.6647310	3.0570150
47	H	0.2495970	1.8236990	1.2229020
48	C	-1.5734990	0.5993780	-1.2145170
49	H	-1.1811690	0.7248850	-2.2266370
50	H	0.4846950	3.8436260	-0.1482150
51	O	1.3863110	3.7001500	0.1784220
52	H	1.7057400	4.5410940	0.5176710

RIIb

1	C	0.6035240	-0.1910210	-0.9586110
2	C	1.3649160	-0.6916800	-2.2018390
3	C	2.6078930	-1.4614330	-1.6528100
4	C	2.7636920	-1.0341620	-0.1541600
5	C	1.7033960	1.2764430	0.5067280
6	C	0.5440720	2.1163300	0.0160500
7	C	-0.1311800	1.1944050	-1.0389710
8	C	-1.6728280	0.9140010	-0.9218310
9	C	-1.6477340	-0.5659020	-1.3099740
10	C	-0.5168310	-1.2009840	-0.5314180
11	C	-0.7537040	-1.1341550	0.9681550

12	C	-1.4978290	0.0616210	1.5194660
13	C	-2.0928590	1.0308580	0.5516320
14	H	0.0218200	1.6278450	-2.0345210
15	C	2.4959710	-2.9776600	-1.8069630
16	C	-2.5372020	1.7720290	-1.8259450
17	O	-2.8294530	1.9262560	0.9205410
18	O	-2.2862270	-1.0638420	-2.2113100
19	O	2.5915510	1.8850740	1.3271450
20	H	0.7521220	-1.3211430	-2.8593290
21	H	1.6923230	0.1753530	-2.7858690
22	H	3.4926890	-1.1303450	-2.2058930
23	H	2.5606050	-1.8944940	0.4996480
24	H	3.7749040	-0.6862910	0.0772400
25	H	-0.3343450	-2.2256170	-0.8638120
26	H	3.3808080	-3.4755680	-1.3970020
27	H	1.6210720	-3.3636260	-1.2715270
28	H	2.4013490	-3.2626590	-2.8593650
29	H	-2.2400030	1.6288990	-2.8676280
30	H	-3.5926670	1.5049240	-1.7263470
31	H	-2.4248040	2.8274010	-1.5667050
32	H	-1.1670270	0.5274980	2.4443350
33	C	-2.0760500	-1.3475600	1.6433530
34	H	0.1183110	-1.4418830	1.5407800
35	C	-2.0096750	-1.9402970	3.0384420
36	H	-2.8498800	-1.5891350	3.6460130
37	H	-1.0798910	-1.6672340	3.5449960
38	H	-2.0619590	-3.0330050	2.9829030
39	C	-3.3448440	-1.7410170	0.9084780
40	H	-4.2012790	-1.6063100	1.5766510
41	H	-3.3035820	-2.7968440	0.6210970
42	H	-3.5475960	-1.1559380	0.0106060
43	C	1.0155080	3.4498500	-0.5708200
44	H	1.5185720	4.0546080	0.1879280
45	H	1.7154390	3.2768650	-1.3958050
46	H	0.1635300	4.0180640	-0.9563550
47	H	-0.1275390	2.3451780	0.8549260
48	C	1.7300330	0.0373320	0.0026070

49	H	4.9224910	-0.2749950	2.4167880
50	H	3.1848650	1.2209560	1.7382760
51	O	4.0463770	0.0099740	2.7043300
52	H	4.1420740	0.2558070	3.6329150

TS3

1	C	-0.7942240	0.3816900	-0.5633350
2	C	-1.7002060	1.1840730	-1.5185390
3	C	-2.6445160	2.0021850	-0.5670400
4	C	-2.4008960	1.4444000	0.8755600
5	C	-1.5891880	-1.1592450	1.1070290
6	C	-0.6446620	-1.9835790	0.2209840
7	C	-0.2385490	-1.0319490	-0.9437600
8	C	1.2893440	-0.8529440	-1.2693890
9	C	1.3176720	0.6710850	-1.4081170
10	C	0.4946930	1.2165660	-0.2544710
11	C	1.0968010	0.8593080	1.0943510
12	C	1.9023660	-0.4178460	1.2105560
13	C	2.1235090	-1.2299910	-0.0314060
14	H	-0.7210790	-1.3851890	-1.8637590
15	C	-2.4474210	3.5126760	-0.6552250
16	C	1.7652910	-1.5871480	-2.5078140
17	O	2.8647020	-2.1870430	-0.0414510
18	O	1.7454380	1.2874540	-2.3533110
19	O	-2.3452120	-1.7209990	1.9685880
20	H	-1.1410680	1.8386340	-2.1976110
21	H	-2.2876180	0.4938810	-2.1351970
22	H	-3.6830710	1.7820570	-0.8462990
23	H	-1.7130430	2.1084960	1.4200740
24	H	-3.3166980	1.3844090	1.4720940
25	H	0.3516170	2.2958190	-0.3559880
26	H	-3.1041420	4.0371930	0.0468180
27	H	-1.4141140	3.7854420	-0.4137860
28	H	-2.6633790	3.8817270	-1.6622120
29	H	1.1821160	-1.2695720	-3.3760460
30	H	2.8180120	-1.3707140	-2.7044100
31	H	1.6604810	-2.6663730	-2.3722260

32	H	1.8127960	-1.0309420	2.1040410
33	C	2.5675030	0.9360250	1.4023050
34	H	0.4323990	1.0751550	1.9293810
35	C	2.9170970	1.2747980	2.8393930
36	H	3.8694690	0.8143270	3.1216000
37	H	2.1483660	0.9229210	3.5337010
38	H	3.0147210	2.3596400	2.9587030
39	C	3.6006280	1.4554000	0.4181970
40	H	4.6008920	1.2244500	0.7980040
41	H	3.5191660	2.5429800	0.3166930
42	H	3.5318620	1.0228940	-0.5801170
43	C	-1.3297570	-3.2674220	-0.2486910
44	H	-1.6423680	-3.8663200	0.6093600
45	H	-2.2192490	-3.0348480	-0.8460640
46	H	-0.6466240	-3.8596340	-0.8647930
47	H	0.2125800	-2.2782760	0.8361300
48	C	-1.7324430	0.1259410	0.5760150
49	H	-3.0172410	-0.5246240	0.1849110
50	H	-3.5624200	-1.4610190	1.3245810
51	O	-4.0857830	-1.0767970	0.4518090
52	H	-4.7737740	-0.4475760	0.6977240

RIV

1	C	-0.7593520	0.4917860	-0.7733380
2	C	-1.5305250	1.5604580	-1.5627160
3	C	-2.6531210	2.0242390	-0.5585030
4	C	-2.6002530	1.0414430	0.6580550
5	C	-1.3454600	-1.4461200	0.5152890
6	C	-0.4592560	-1.9752500	-0.6265790
7	C	-0.0011530	-0.7160700	-1.4308990
8	C	1.5307380	-0.3605860	-1.3970240
9	C	1.4257120	1.1202010	-1.0264620
10	C	0.3586730	1.2058540	0.0529780
11	C	0.7612060	0.4400690	1.3052530
12	C	1.6777370	-0.7578200	1.1608880
13	C	2.2039950	-1.0778810	-0.2090950
14	H	-0.2875360	-0.8286930	-2.4832130

15	C	-2.5455340	3.4893910	-0.1465050
16	C	2.2705020	-0.6146990	-2.6957740
17	O	3.0662370	-1.9086760	-0.3830250
18	O	1.9564370	2.0357800	-1.6047740
19	O	-1.5893840	-2.0491650	1.5401910
20	H	-0.8978990	2.3953030	-1.8841250
21	H	-1.9767530	1.1179150	-2.4605630
22	H	-3.6225750	1.8835770	-1.0499070
23	H	-1.9983550	1.4669610	1.4709290
24	H	-3.5908640	0.8002510	1.0461030
25	H	0.1224830	2.2469340	0.2846710
26	H	-3.3357330	3.7512890	0.5644190
27	H	-1.5829760	3.6965580	0.3340400
28	H	-2.6352630	4.1524630	-1.0122800
29	H	1.7973960	-0.0577570	-3.5087090
30	H	3.3102490	-0.2894660	-2.6168320
31	H	2.2657470	-1.6815780	-2.9322850
32	H	1.4948290	-1.6441830	1.7642500
33	C	2.1403770	0.4789100	1.9099260
34	H	-0.0477960	0.3322070	2.0255000
35	C	2.1891370	0.3274280	3.4191910
36	H	3.1257690	-0.1487170	3.7262330
37	H	1.3585650	-0.2812430	3.7880600
38	H	2.1331160	1.3105610	3.8991880
39	C	3.2637070	1.3507110	1.3785990
40	H	4.2022650	1.0449240	1.8512070
41	H	3.0839070	2.4012300	1.6300230
42	H	3.4154940	1.2875160	0.3012360
43	C	-1.2806100	-2.9580730	-1.4755420
44	H	-1.6415340	-3.7868280	-0.8610780
45	H	-2.1444160	-2.4657270	-1.9339940
46	H	-0.6577700	-3.3645900	-2.2774440
47	H	0.3714650	-2.5397390	-0.1949650
48	C	-1.8998090	-0.1418370	0.0146970
49	H	-2.6019320	-0.5173490	-0.7556210
50	H	-3.5425490	-1.7497190	1.7257660
51	O	-4.3793290	-1.4877560	1.3116460

52	H	-5.0292840	-2.1464880	1.5724650
RVa				
1	C	-0.6997810	-0.6134970	-0.6158700
2	C	-1.6043090	-1.6748060	-1.2657170
3	C	-2.9893600	-1.4130370	-0.6683530
4	C	-3.0658920	0.1192730	-0.7216540
5	C	-1.4940120	0.8414120	1.1311490
6	C	-0.7379310	-0.0556170	1.7783180
7	C	-0.1957830	-1.0713900	0.8107320
8	C	1.3671600	-1.2468670	0.7190600
9	C	1.4609680	-1.4559930	-0.7909570
10	C	0.6052430	-0.3718410	-1.4250900
11	C	1.1954510	1.0058940	-1.1578630
12	C	1.8367420	1.2589320	0.1863000
13	C	2.0212240	0.0919560	1.1069090
14	H	-0.5854170	-2.0749180	1.0458010
15	C	-4.1304590	-2.1227540	-1.3844100
16	C	1.9205710	-2.3999290	1.5332570
17	O	2.6227460	0.2078620	2.1524300
18	O	1.9614220	-2.4040920	-1.3463550
19	O	-2.1638930	1.8550710	1.7318340
20	H	-1.6512730	-1.5089800	-2.3521220
21	H	-1.2405930	-2.6962270	-1.1057440
22	H	-2.9784890	-1.7189320	0.3877730
23	H	-3.3135870	0.4276630	-1.7475130
24	H	-3.8323250	0.5234440	-0.0491890
25	H	0.4823680	-0.5493070	-2.4972570
26	H	-5.0978080	-1.8691710	-0.9392150
27	H	-4.1582100	-1.8334260	-2.4415430
28	H	-4.0139250	-3.2097460	-1.3373110
29	H	1.4602580	-3.3366750	1.2088780
30	H	3.0020010	-2.4860440	1.3985620
31	H	1.7223460	-2.2438490	2.5962220
32	H	1.6545340	2.1905810	0.7146620
33	C	2.6631630	1.3334130	-1.0897570
34	H	0.5814370	1.8148910	-1.5444700

35	C	3.0277220	2.7384820	-1.5327950
36	H	3.9120250	3.0933250	-0.9936610
37	H	2.2108240	3.4422700	-1.3475820
38	H	3.2541520	2.7514040	-2.6049080
39	C	3.7767460	0.3382130	-1.3700400
40	H	4.7320890	0.7883540	-1.0823040
41	H	3.8208650	0.0992190	-2.4377580
42	H	3.6939950	-0.6012290	-0.8231730
43	C	-0.5171790	-0.1324940	3.2570760
44	H	0.5438120	-0.0464870	3.5145440
45	H	-1.0631750	0.6663610	3.7638590
46	H	-0.8714200	-1.0949860	3.6479920
47	C	-1.6418630	0.6011360	-0.3493710
48	H	-1.3824430	1.5010820	-0.9169260
49	H	-2.5783060	2.4183510	1.0569080
50	O	-3.3477470	3.3157970	-0.3985120
51	H	-3.5768000	4.2474700	-0.3109730
52	H	-4.0977020	2.8855500	-0.8242820

RVb				
1	C	0.9549690	0.4189420	-0.1612890
2	C	2.0581260	1.4195510	0.2259100
3	C	3.3633350	0.6498570	0.0062310
4	C	3.0893960	-0.0486830	-1.3327640
5	C	1.4498470	-1.8758410	-0.6748630
6	C	0.9206170	-1.9358290	0.5523880
7	C	0.5939590	-0.5491800	1.0348450
8	C	-0.8958640	-0.2394440	1.4506730
9	C	-0.9553860	1.1775800	0.8980010
10	C	-0.3858960	1.1272010	-0.5064300
11	C	-1.2710580	0.2818570	-1.4123840
12	C	-1.9291290	-0.9485930	-0.8333270
13	C	-1.8187890	-1.1719910	0.6415700
14	H	1.1996250	-0.2995810	1.9200800
15	C	4.6142810	1.5181300	0.0112920
16	C	-1.1658900	-0.3337370	2.9397920
17	O	-2.3897680	-2.0925890	1.1837610

18	O	-1.2167260	2.1705220	1.5452890	TS4				
19	H	2.0256150	2.2883660	-0.4454120	1	C	1.0668420	0.1608460	-0.2259910
20	H	1.9383080	1.8033340	1.2457660	2	C	2.2244380	1.1253020	0.0588250
21	H	3.4552790	-0.1213960	0.7852460	3	C	3.4639220	0.2169740	0.0493830
22	H	3.2160910	0.6775370	-2.1460210	4	C	3.1860760	-0.7190280	-1.1394170
23	H	3.7728250	-0.8842420	-1.5243880	5	C	1.2105050	-2.2462080	-0.5003840
24	H	-0.2401150	2.1298150	-0.9165560	6	C	0.5515270	-1.9799040	0.7295360
25	H	5.5110430	0.9243640	-0.1919460	7	C	0.5878670	-0.5885920	1.0663810
26	H	4.5416790	2.2968830	-0.7564110	8	C	-0.9095530	0.2365860	1.5203470
27	H	4.7491650	2.0122720	0.9781690	9	C	-0.7073880	1.3225520	0.6160950
28	H	-0.5141160	0.3577420	3.4795820	10	C	-0.2402030	0.8809630	-0.7291290
29	H	-2.2036250	-0.0729190	3.1640900	11	C	-1.2044950	-0.1159130	-1.3621210
30	H	-0.9893230	-1.3525380	3.2918950	12	C	-2.0796030	-0.9286810	-0.4511890
31	H	-1.9655890	-1.8741330	-1.4009790	13	C	-2.1105830	-0.5547670	0.9992210
32	C	-2.7716290	0.2131270	-1.3450170	14	H	1.1616570	-0.3310220	1.9716800
33	H	-0.8698470	0.1747850	-2.4164670	15	C	4.7837430	0.9728400	-0.0351710
34	C	-3.4654450	-0.0369020	-2.6712680	16	C	-1.0193980	0.5902500	2.9872370
35	H	-4.3988970	-0.5879540	-2.5183590	17	O	-3.0529110	-0.7888990	1.7207540
36	H	-2.8347840	-0.6174140	-3.3510170	18	O	-0.6222280	2.5538640	1.0358220
37	H	-3.7063090	0.9149160	-3.1575520	19	O	1.5125350	-3.3442740	-0.9846180
38	C	-3.6201190	1.0509700	-0.4024120	20	H	2.3254560	1.8411010	-0.7774030
39	H	-4.6564990	0.7035890	-0.4567700	21	H	2.1097080	1.6872030	0.9966110
40	H	-3.5983380	2.1050530	-0.6984010	22	H	3.4509320	-0.3802710	0.9718300
41	H	-3.3263030	0.9921440	0.6463480	23	H	3.5230890	-0.2364650	-2.0663170
42	C	0.7584400	-3.1602610	1.3981820	24	H	3.7052470	-1.6791090	-1.0598510
43	H	1.1331350	-4.0407560	0.8718230	25	H	-0.0232810	1.7185690	-1.4027530
44	H	1.3193850	-3.0529170	2.3350420	26	H	5.6349560	0.2894960	0.0366270
45	H	-0.2900880	-3.3323280	1.6623300	27	H	4.8621150	1.5010270	-0.9932530
46	C	1.6088500	-0.4930470	-1.2470120	28	H	4.8779930	1.7100620	0.7695270
47	H	1.1247520	-0.4215260	-2.2289570	29	H	-0.0923860	1.0521800	3.3377860
48	H	-0.4647680	3.7359840	0.7064040	30	H	-1.8448900	1.2835680	3.1652330
49	O	0.0898980	4.2283580	0.0789860	31	H	-1.2108710	-0.3146240	3.5684400
50	H	0.0336130	5.1552130	0.3279790	32	H	-2.1656710	-1.9970560	-0.6322890
51	O	1.8980740	-2.9674690	-1.3580350	33	C	-2.7041150	0.0311310	-1.4478730
52	H	2.1905620	-2.7071060	-2.2382270	34	H	-0.7513870	-0.6696620	-2.1785560
					35	C	-3.3502990	-0.5990560	-2.6654500
					36	H	-4.4152330	-0.7777160	-2.4843250

37	H	-2.8819850	-1.5557000	-2.9130310
38	H	-3.2563510	0.0637610	-3.5328310
39	C	-3.4488960	1.2582910	-0.9617040
40	H	-4.4063620	0.9573450	-0.5232060
41	H	-3.6526450	1.9295180	-1.8028210
42	H	-2.9162230	1.8299690	-0.1980260
43	C	-0.0279680	-3.0425900	1.6026890
44	H	0.5123000	-3.9832440	1.4552590
45	H	0.0185160	-2.7701400	2.6648620
46	H	-1.0853590	-3.2406250	1.3701680
47	C	1.6565640	-0.9224110	-1.1485820
48	H	1.2695480	-0.8767680	-2.1715320
49	H	-0.2613390	3.1648660	0.3361620
50	O	0.6294670	4.1232020	-0.6146830
51	H	0.6678120	5.0545270	-0.3650450
52	H	1.5358500	3.7865550	-0.5773660

RVI

1	C	-1.0000840	0.0941560	-0.0759230
2	C	-1.8428180	1.2672150	-0.6324760
3	C	-3.3006240	0.8338450	-0.4470030
4	C	-3.2575540	0.2009940	0.9494150
5	C	-2.1345510	-2.0083830	0.4474810
6	C	-1.4229830	-2.1446850	-0.8498480
7	C	-0.8174570	-0.9817710	-1.1285030
8	C	2.1041660	0.8481390	-1.3224910
9	C	1.1568500	1.3427320	-0.4947740
10	C	0.3816910	0.5274280	0.5183520
11	C	1.1382440	-0.7000770	0.9955920
12	C	2.2398290	-1.2550100	0.1182370
13	C	2.6023490	-0.5245630	-1.1313500
14	H	-0.2293570	-0.7893050	-2.0244780
15	C	-4.3070650	1.9677870	-0.5881100
16	C	2.7585720	1.6688820	-2.3969630
17	O	3.3263300	-1.0584560	-1.9622890
18	O	0.8293680	2.6512910	-0.5937110
19	O	-2.7997260	-2.8673220	0.9884270

20	H	-1.6844970	2.1579610	-0.0107990
21	H	-1.5771270	1.5295570	-1.6619630
22	H	-3.5366070	0.0521900	-1.1824350
23	H	-3.2233610	1.0009050	1.7012020
24	H	-4.1153250	-0.4390400	1.1779490
25	H	0.1624540	1.1807190	1.3775740
26	H	-5.3282190	1.6161060	-0.4127450
27	H	-4.0965270	2.7588300	0.1425440
28	H	-4.2697950	2.4130330	-1.5870320
29	H	2.1996750	2.5850760	-2.5879070
30	H	3.7826110	1.9365330	-2.1119780
31	H	2.8317110	1.0797360	-3.3143540
32	H	2.3315270	-2.3316540	0.0087090
33	C	2.5462840	-0.6974850	1.5056220
34	H	0.4952570	-1.4526700	1.4470440
35	C	2.8666560	-1.7626610	2.5391710
36	H	3.9277550	-2.0299070	2.4970650
37	H	2.2807850	-2.6713560	2.3733040
38	H	2.6473390	-1.3953850	3.5480290
39	C	3.3467460	0.5706280	1.7326850
40	H	4.4172230	0.3461930	1.6771160
41	H	3.1394760	0.9530590	2.7387970
42	H	3.1337710	1.3629680	1.0159420
43	C	-1.4567050	-3.4184730	-1.6269700
44	H	-2.4891950	-3.6922590	-1.8642940
45	H	-0.8847980	-3.3345320	-2.5530100
46	H	-1.0443280	-4.2358640	-1.0276040
47	C	-1.9331470	-0.5864190	0.9709360
48	H	-1.5101350	-0.6353780	1.9791100
49	H	0.2294490	2.9281030	0.1197410
50	O	-0.6204300	3.6810330	1.6132080
51	H	-0.0354990	4.2342650	2.1435680
52	H	-1.4489990	4.1660550	1.5273400

TS5

1	C	-0.7768120	-0.7777920	0.3954650
2	C	-1.9064790	-1.5323880	1.1530030
3	C	-3.1168510	-1.6132320	0.2070760
4	C	-2.4551280	-1.6512490	-1.1739210
5	C	-1.9512210	0.8139520	-1.0428510
6	C	-1.4919340	1.5486910	0.0633960
7	C	-0.6080990	0.6928570	0.8919920
8	C	1.0334490	0.9186400	0.9241600
9	C	1.2398310	-0.4460390	1.5623110
10	C	0.6235360	-1.4609400	0.6219400
11	C	1.4588660	-1.5688070	-0.6370730
12	C	1.9514850	-0.2389670	-1.2159430
13	C	1.5788180	0.9469570	-0.4668190
14	H	-0.8303070	0.7814950	1.9663860
15	C	-4.0422560	-2.7868100	0.5016000
16	C	1.4327170	2.1130160	1.7762050
17	O	1.6594040	2.0292600	-1.1209130
18	O	1.5766510	-0.6268920	2.7105810
19	O	-2.7954100	1.1521650	-1.9131310
20	H	-1.5750220	-2.5550240	1.3740350
21	H	-2.1501470	-1.0596990	2.1108550
22	H	-3.6898040	-0.6785350	0.2832780
23	H	-2.0299970	-2.6493000	-1.3518890
24	H	-3.1433250	-1.4154870	-1.9909890
25	H	0.5453750	-2.4370340	1.1049640
26	H	-4.8821760	-2.8129060	-0.1998420
27	H	-3.4968720	-3.7338310	0.4133780
28	H	-4.4514140	-2.7266000	1.5153800
29	H	2.5179070	2.2468430	1.8005030
30	H	0.9756200	3.0347580	1.4087670
31	H	1.0860040	1.9431500	2.7977050
32	H	1.9538760	-0.0784500	-2.2887740
33	C	2.9222340	-1.3327310	-0.7035590
34	H	1.0512790	-2.2486920	-1.3819210
35	C	3.6362690	-2.0409450	-1.8416700
36	H	4.4754910	-1.4388100	-2.2008650

37	H	2.9649270	-2.2427300	-2.6799500
38	H	4.0291000	-2.9958100	-1.4780140
39	C	3.8377430	-1.0977460	0.4878210
40	H	4.8446340	-0.8926300	0.1153610
41	H	3.8818170	-1.9963520	1.1107530
42	H	3.5574660	-0.2573540	1.1214370
43	C	-2.3245030	2.6448150	0.7004090
44	H	-2.9190630	3.1620440	-0.0597610
45	H	-3.0269550	2.2264880	1.4374960
46	H	-1.7284590	3.4002890	1.2250420
47	H	-0.6482320	3.0852640	-0.6377410
48	C	-1.3374450	-0.6128460	-1.0502230
49	H	-0.5972950	-0.7015920	-1.8511100
50	H	-0.0863110	4.3103000	-1.5052210
51	O	0.0699180	3.7853590	-0.7068610
52	H	1.0620490	2.9004630	-0.8365840

RVII

1	C	-1.0330260	-0.8415730	0.6214000
2	C	-1.7742810	-2.1924500	0.5581640
3	C	-2.9435320	-1.9444580	-0.4029780
4	C	-2.2937290	-1.0818040	-1.4956050
5	C	-1.8112090	1.1954450	-0.4448040
6	C	-2.2100030	1.2284910	0.9775600
7	C	-1.7689500	0.1006500	1.5556230
8	C	1.4952990	1.2912810	0.4261230
9	C	0.9643970	0.4099820	1.4647510
10	C	0.4657420	-0.9797980	1.0560160
11	C	1.3001570	-1.6329130	-0.0252090
12	C	2.0898020	-0.7181100	-0.9505120
13	C	1.9685400	0.7356060	-0.7253360
14	H	-1.8653230	-0.1299950	2.6144890
15	C	-3.6003210	-3.2135620	-0.9309650
16	C	1.5386300	2.7625720	0.7348230
17	O	0.7988720	0.7833210	2.6199740
18	O	-1.8977340	2.1330770	-1.2258570
19	H	-1.1230820	-2.9698670	0.1366350

20	H	-2.0900680	-2.5325350	1.5510780
21	H	-3.6995440	-1.3430030	0.1192140
22	H	-1.7563170	-1.7386900	-2.1914800
23	H	-3.0148750	-0.5052620	-2.0836940
24	H	0.4830870	-1.5848000	1.9714450
25	H	-4.4032060	-2.9795400	-1.6368080
26	H	-2.8654350	-3.8378910	-1.4522010
27	H	-4.0299370	-3.8062920	-0.1175440
28	H	0.5492290	3.2242840	0.6267840
29	H	1.8491320	2.9012250	1.7733440
30	H	2.2375150	3.2903450	0.0811460
31	H	2.1380570	-0.9732380	-2.0052780
32	C	2.7974520	-1.6811430	-0.0020050
33	H	0.8216540	-2.4747190	-0.5216730
34	C	3.4256910	-2.8794310	-0.6886670
35	H	4.4250180	-2.6298060	-1.0598150
36	H	2.8223710	-3.2176990	-1.5365480
37	H	3.5217300	-3.7138410	0.0146570
38	C	3.6072800	-1.2019720	1.1847470
39	H	4.6474280	-1.0501670	0.8786590
40	H	3.5947670	-1.9651820	1.9704610
41	H	3.2528430	-0.2678750	1.6192500
42	C	-2.8941890	2.4092720	1.5824740
43	H	-2.2747140	3.3030060	1.4581200
44	H	-3.8457490	2.6069330	1.0800060
45	H	-3.0757950	2.2562200	2.6477520
46	C	-1.2605540	-0.1811760	-0.7714060
47	H	-0.3599500	-0.0669460	-1.3751150
48	O	2.3663960	1.4472260	-1.7901710
49	H	1.8545380	2.2846070	-1.8602890
50	O	0.4645660	3.3066290	-2.2387810
51	H	0.3533900	4.1970140	-1.8909970
52	H	-0.3827380	2.8522200	-2.0780930

RVc				
1	C	-1.0383650	-0.8741440	-0.1385510
2	C	-2.2498000	-1.7842680	0.1311610
3	C	-3.4673520	-0.8899900	-0.1239200
4	C	-3.0473900	-0.1545680	-1.4033830
5	C	-1.3380760	1.4861770	-0.5357300
6	C	-0.9723150	1.4217120	0.7540320
7	C	-0.6723150	-0.0012970	1.1293320
8	C	0.8361170	-0.3196590	1.4831550
9	C	0.8500260	-1.7467350	0.9451780
10	C	0.2582940	-1.6818570	-0.4503590
11	C	1.1969000	-0.9235920	-1.3771270
12	C	1.8353600	0.3395630	-0.8377480
13	C	1.6665700	0.6336740	0.6113690
14	H	-1.2545120	-0.3228970	2.0067480
15	C	-4.7855180	-1.6438300	-0.2382960
16	C	1.1803150	-0.2077740	2.9558610
17	O	2.0944910	1.6738620	1.0865890
18	O	1.1024180	-2.7387180	1.5852330
19	H	-2.2622680	-2.6063760	-0.5993090
20	H	-2.2294610	-2.2344000	1.1302800
21	H	-3.5405480	-0.1561020	0.6919030
22	H	-3.1809890	-0.8282400	-2.2602750
23	H	-3.6290450	0.7516960	-1.5987900
24	H	0.0544980	-2.6851550	-0.8332750
25	H	-5.6126430	-0.9624070	-0.4599520
26	H	-4.7340260	-2.3843140	-1.0450720
27	H	-5.0241670	-2.1730760	0.6895130
28	H	0.5536890	-0.8926910	3.5320060
29	H	2.2255060	-0.4781110	3.1325450
30	H	1.0267340	0.8136650	3.3092970
31	H	1.8872470	1.2349800	-1.4524830
32	C	2.6915190	-0.8527600	-1.2657530
33	H	0.8270640	-0.8536190	-2.3962470
34	C	3.4189790	-0.6555900	-2.5837970
35	H	4.3437400	-0.0901410	-2.4310650
36	H	2.8028990	-0.1142410	-3.3073490

37	H	3.6812620	-1.6272830	-3.0165050
38	C	3.5315000	-1.6307390	-0.2646900
39	H	4.5638710	-1.2717400	-0.3197870
40	H	3.5292190	-2.6978220	-0.5090460
41	H	3.2161160	-1.5294300	0.7738180
42	C	-0.8929760	2.5464900	1.7397620
43	H	-1.3050450	3.4674990	1.3195090
44	H	-1.4698620	2.2920420	2.6376510
45	H	0.1353080	2.7486690	2.0590710
46	C	-1.5453280	0.1541400	-1.2025280
47	H	-1.0107960	0.1232060	-2.1560500
48	O	0.8842020	3.7374780	-0.5651980
49	H	1.3385830	4.5843660	-0.6002580
50	H	1.3986940	3.1676110	0.0320280
51	O	-1.5960950	2.5969950	-1.2673760
52	H	-0.9480570	3.2776560	-1.0107050

TS6

1	C	-1.1887020	-0.7829970	-0.0564170
2	C	-2.4341770	-1.6475950	0.1825370
3	C	-3.6058080	-0.6917660	-0.0672650
4	C	-3.1409710	0.0916230	-1.3075740
5	C	-1.1048060	1.5153060	-0.7015540
6	C	-1.0069580	1.5149730	0.7139310
7	C	-1.0070070	0.1962320	1.0929220
8	C	1.4151430	-0.4040080	1.5670710
9	C	0.7723270	-1.6333970	1.1573130
10	C	0.1364350	-1.6177160	-0.2447360
11	C	1.0394340	-1.0124930	-1.2913260
12	C	1.8760870	0.1773120	-0.8355690
13	C	1.8285830	0.5386330	0.6073750
14	H	-1.0517880	-0.1415840	2.1270820
15	C	-4.9521460	-1.3799630	-0.2551240
16	C	1.6228910	-0.1637330	3.0346440
17	O	2.1135090	1.7467300	0.9052590
18	O	0.5091760	-2.5582940	1.9234960
19	H	-2.4567610	-2.4557450	-0.5624610

20	H	-2.4337850	-2.1117980	1.1742500
21	H	-3.6795460	0.0005910	0.7827510
22	H	-3.3944770	-0.4826600	-2.2063780
23	H	-3.6210430	1.0706700	-1.4035670
24	H	-0.1304250	-2.6463770	-0.5063930
25	H	-5.7418940	-0.6539640	-0.4725430
26	H	-4.9066300	-2.0896450	-1.0890840
27	H	-5.2409800	-1.9334210	0.6432130
28	H	2.2816150	-0.9268750	3.4633180
29	H	2.0647280	0.8217580	3.1930240
30	H	0.6809770	-0.2259240	3.5956770
31	H	1.9642190	1.0374280	-1.4956120
32	C	2.5313140	-1.1110960	-1.3346230
33	H	0.5884040	-0.9149550	-2.2744210
34	C	3.1248590	-0.9835930	-2.7278840
35	H	4.1362050	-0.5669810	-2.6747430
36	H	2.5205030	-0.3324890	-3.3668940
37	H	3.1877860	-1.9672800	-3.2061310
38	C	3.3607990	-2.0306330	-0.4592840
39	H	4.4033590	-1.6952400	-0.4686760
40	H	3.3305160	-3.0446480	-0.8725900
41	H	3.0383600	-2.0789350	0.5784170
42	C	-0.8441860	2.7022050	1.6171940
43	H	-1.0738940	3.6326470	1.0932070
44	H	-1.5211060	2.6084520	2.4713530
45	H	0.1810640	2.7650420	1.9920310
46	C	-1.5899310	0.1923420	-1.2156370
47	H	-1.1390640	-0.0142980	-2.1848980
48	O	1.1346760	3.5394380	-0.4843330
49	H	1.7536600	3.9902180	-1.0675920
50	H	1.6433380	2.7857640	0.0708440
51	O	-0.8054340	2.4807030	-1.4872020
52	H	0.0021710	3.0838130	-1.0469040

RVIII

1	C	-1.3333090	-0.6011630	-0.1339010
2	C	-2.5679720	-1.4990710	0.0048400
3	C	-3.7391920	-0.5107020	-0.0172160
4	C	-3.3148150	0.5155470	-1.0889220
5	C	-1.1372290	1.7635220	-0.5352210
6	C	-1.0083920	1.5392280	0.9227610
7	C	-1.1333850	0.2207910	1.1310690
8	C	1.5536700	-0.9393230	1.4876750
9	C	0.6102980	-1.8419980	0.8202700
10	C	-0.0188870	-1.3912090	-0.5069140
11	C	0.9171320	-0.5776420	-1.3727810
12	C	1.9704710	0.2545530	-0.6678270
13	C	2.0675350	0.1101370	0.7950010
14	H	-1.0693140	-0.2613480	2.1055510
15	C	-5.0952590	-1.1488670	-0.2939990
16	C	1.7848760	-1.1480960	2.9564570
17	O	2.7387230	1.0858280	1.4421650
18	O	0.1816760	-2.8500230	1.3684750
19	H	-2.6301650	-2.1663970	-0.8667030
20	H	-2.5288450	-2.1273160	0.9008120
21	H	-3.7816320	-0.0059260	0.9566320
22	H	-3.6923560	0.1939350	-2.0659980
23	H	-3.7274990	1.5121660	-0.9012580
24	H	-0.3234600	-2.3010310	-1.0361680
25	H	-5.8877530	-0.3948580	-0.3348460
26	H	-5.0824870	-1.6767520	-1.2543660
27	H	-5.3576750	-1.8714500	0.4845440
28	H	2.1561490	-2.1602810	3.1412350
29	H	2.5019220	-0.4230820	3.3424300
30	H	0.8487560	-1.0534190	3.5202420
31	H	2.1633830	1.2561300	-1.0407690
32	C	2.3633150	-0.8881650	-1.6079740
33	H	0.4467840	-0.0835250	-2.2154350
34	C	2.9093480	-0.4171150	-2.9443000
35	H	3.9866690	-0.2335880	-2.8752760
36	H	2.4263400	0.5084220	-3.2716400

37	H	2.7433410	-1.1790540	-3.7137880
38	C	3.0296570	-2.1632830	-1.1362510
39	H	4.1157900	-2.0247280	-1.1159350
40	H	2.8069760	-2.9685120	-1.8446330
41	H	2.7202990	-2.4937400	-0.1458950
42	C	-0.6962280	2.6241830	1.9021160
43	H	-1.3323810	3.4979630	1.7319920
44	H	-0.8400190	2.2715280	2.9257210
45	H	0.3447230	2.9458730	1.7948920
46	C	-1.7571200	0.5132730	-1.1380300
47	H	-1.4178210	0.3745800	-2.1637970
48	O	1.8681480	3.3615410	-0.1381240
49	H	2.1409050	4.2831730	-0.1830040
50	H	2.7464510	1.8896170	0.8918250
51	O	-0.7714900	2.7629440	-1.1392860
52	H	0.9593930	3.3216760	-0.4933110

RIX

1	O	1.7309580	-0.9378150	2.3135720
2	C	-2.7046470	0.6987390	0.1867500
3	C	-0.6792960	1.5728180	0.8544840
4	C	-0.6246930	0.0681580	1.0484870
5	H	-0.4784830	-0.2373710	2.0947110
6	C	-2.0082590	-0.3634160	0.6133090
7	C	0.5862290	-0.5682000	0.2518680
8	C	1.8178980	-0.4963490	1.1741980
9	C	3.0940440	0.1252220	0.7411240
10	H	3.6195250	0.5730770	1.5801740
11	C	3.1770650	0.7808450	-0.6158530
12	H	3.7303680	1.7186790	-0.6494200
13	C	1.9545680	0.7301950	-1.4513710
14	C	4.0137520	-0.4444030	-0.3422960
15	C	5.4876820	-0.2241610	-0.0654010
16	H	5.8826970	-1.0074050	0.5910090
17	H	5.6630440	0.7436490	0.4136460
18	H	6.0542060	-0.2497650	-1.0027100
19	C	3.7170490	-1.7590340	-1.0258590

20	H	4.4241490	-1.9062210	-1.8495700	6	C	1.9116460	-0.1905450	-0.9494230
21	H	2.7104070	-1.7772010	-1.4462660	7	C	-0.5081890	-0.8779250	0.3416560
22	H	3.8297830	-2.6003360	-0.3328240	8	C	-1.4871700	-1.2824470	-0.6361490
23	C	0.3139550	-2.0738210	0.0348270	9	C	-2.6416770	-0.3736960	-0.9222440
24	H	-0.4101090	-2.2150190	-0.7695400	10	H	-2.8711500	-0.2834650	-1.9829800
25	H	-0.0918110	-2.5119690	0.9515480	11	C	-2.8913020	0.7964650	-0.0009050
26	H	1.2228030	-2.6209960	-0.2258110	12	H	-3.3065540	1.6884550	-0.4703660
27	C	0.4397000	2.5017690	1.2187360	13	C	-1.8880680	1.0476480	1.0588920
28	H	0.1589750	3.5302490	0.9669220	14	C	-3.8373760	-0.3894410	0.0154110
29	H	1.3826470	2.2805530	0.7015310	15	C	-5.1884790	-0.1933030	-0.6391300
30	H	0.6536460	2.4711130	2.2965120	16	H	-5.5758770	-1.1415370	-1.0301570
31	C	-2.8493580	-1.6094860	0.7034010	17	H	-5.1256390	0.5154570	-1.4708470
32	H	-2.8162910	-2.0661740	1.7005430	18	H	-5.9149370	0.1947600	0.0846940
33	H	-2.5302500	-2.3922100	0.0008100	19	C	-3.8579590	-1.3457160	1.1865060
34	C	-4.1411360	0.3897570	-0.1202060	20	H	-4.5920340	-1.0150360	1.9307410
35	H	-4.3801320	0.4995460	-1.1880830	21	H	-2.8836640	-1.4087310	1.6773050
36	H	-4.8318180	1.0520870	0.4140630	22	H	-4.1433000	-2.3509190	0.8550010
37	C	-4.9690060	-1.9760460	-0.6966640	23	C	0.3416890	-1.9733320	0.9308620
38	H	-5.0695150	-3.0078570	-0.3447180	24	H	-0.1794400	-2.4321720	1.7863240
39	H	-5.9675110	-1.6007060	-0.9427730	25	H	1.3031050	-1.5988490	1.2915420
40	H	-4.3772270	-1.9931320	-1.6205010	26	H	0.5148870	-2.7642440	0.1998730
41	C	-4.2848180	-1.0973870	0.3463570	27	C	-0.6169350	2.5914500	-1.5246470
42	H	-4.8881590	-1.1081920	1.2605880	28	H	-1.0912030	3.0789140	-0.6649760
43	C	0.7785960	0.1560360	-1.0949850	29	H	-1.4036150	2.0608320	-2.0693750
44	O	-0.2882480	0.2206610	-1.8791110	30	H	-0.2337450	3.3843690	-2.1805890
45	C	-1.8428320	1.9154040	0.2018050	31	C	2.8026960	-1.3891270	-1.0872660
46	O	-2.1135750	3.0023720	-0.4773380	32	H	2.9068560	-1.7261760	-2.1254620
47	H	2.0012740	1.1990070	-2.4324730	33	H	2.4405330	-2.2511220	-0.5145180
48	Li	-1.8919450	-0.4970380	-2.2340620	34	C	3.8125820	0.4064820	0.3283310
49	Li	-0.7028000	2.1587110	-1.6328080	35	H	3.7319470	0.1588480	1.3984640
TS7					36	H	4.5892610	1.1737720	0.2376100
1	O	-1.3954430	-2.3397470	-1.2993260	37	C	4.9330090	-1.9184210	0.2673780
2	C	2.4842080	0.7960310	-0.2467150	38	H	5.1677140	-2.7833040	-0.3616390
3	C	0.4654400	1.6366890	-1.1164010	39	H	5.8753010	-1.5136650	0.6510010
4	C	0.5672970	0.2716700	-1.4151120	40	H	4.3442210	-2.2730070	1.1216250
5	H	0.0110820	-0.2335470	-2.1990970	41	C	4.1549820	-0.8636210	-0.5103330
					42	H	4.7646970	-0.5306210	-1.3594420

43	C	-0.7719760	0.2843180	1.2173400
44	O	0.1516920	0.5742410	2.1423120
45	C	1.5536770	1.9625560	-0.2474280
46	O	1.6976390	3.0069720	0.4638150
47	H	-2.0478260	1.8942380	1.7248640
48	Li	0.7480530	-0.3069460	3.6120870
49	Li	0.6051840	2.3904860	1.9586690

RX

1	O	-1.6865580	-2.9829930	-0.5559870
2	C	2.4906930	0.7210880	-0.1013920
3	C	0.3074580	1.5361870	-0.4661570
4	C	0.7281040	0.6167220	-1.6043460
5	H	0.0973130	0.3839620	-2.4549360
6	C	1.9824000	0.1950470	-1.3636680
7	C	-0.9164860	-1.3583890	0.9593930
8	C	-1.6008780	-1.7801120	-0.2338260
9	C	-2.2926050	-0.7716010	-1.0901910
10	H	-2.4263090	-1.1116850	-2.1139690
11	C	-2.0488070	0.6977020	-0.8427450
12	H	-2.0016470	1.3168320	-1.7362120
13	C	-1.0333940	1.0725990	0.2196460
14	C	-3.4034120	0.1292030	-0.5486710
15	C	-4.4884550	0.4553270	-1.5587520
16	H	-5.2519360	-0.3304520	-1.5709620
17	H	-4.0789900	0.5490570	-2.5688990
18	H	-4.9794860	1.4004490	-1.3003620
19	C	-3.9527450	0.0069740	0.8589480
20	H	-4.4222090	0.9540760	1.1485020
21	H	-3.1960890	-0.2390480	1.6037460
22	H	-4.7251990	-0.7696000	0.8920320
23	C	-0.4839100	-2.4239490	1.9298090
24	H	0.0725520	-1.9806690	2.7579450
25	H	0.1480050	-3.1705350	1.4376570
26	H	-1.3420710	-2.9657380	2.3479070
27	C	0.1415470	2.9860280	-0.9559630
28	H	0.0023560	3.6545810	-0.0985540

29	H	-0.7212110	3.0935490	-1.6209290
30	H	1.0351730	3.3035470	-1.5019310
31	C	3.0404330	-0.6743620	-1.9916020
32	H	3.6179950	-0.0899170	-2.7195370
33	H	2.6464570	-1.5544310	-2.5096910
34	C	3.8874780	0.2082080	0.1422760
35	H	4.1087650	-0.0487530	1.1850320
36	H	4.6439040	0.9387020	-0.1772180
37	C	3.3616940	-2.2683280	-0.0535160
38	H	3.3598300	-3.1473270	-0.7059080
39	H	3.9449100	-2.5082490	0.8413540
40	H	2.3254470	-2.0774270	0.2546740
41	C	3.9344910	-1.0480290	-0.7764690
42	H	4.9598690	-1.2652650	-1.0938220
43	C	-0.7630960	-0.0144400	1.2549840
44	O	-0.3465410	0.4129580	2.4071070
45	C	1.5404360	1.5083440	0.4800020
46	O	1.5715050	2.1550950	1.6265450
47	H	-1.4317690	1.9324940	0.7784230
48	Li	1.5890440	0.4218130	2.5649600
49	Li	-0.0152370	2.3402000	2.6209660

Compuesto: **3ax**

Frecuencias imaginarias: 0

Energía: -971.02312 Hartree/particle

C	3.40935100	0.29116900	0.04251500
C	2.24615400	-0.32918600	-0.17423200
C	2.45430700	-1.80708900	-0.36268100
C	3.98406100	-1.91129500	-0.60262400
C	4.58623000	-0.63535500	0.04432300
C	3.19845400	1.73320300	0.18879000
C	1.68405400	1.97355600	0.09528300
C	1.04831800	0.58847100	-0.20565500
C	-0.12857100	0.18014300	0.72524700
C	-1.21834100	1.26895900	0.71740300
C	-1.93929800	1.39597300	-0.62742900
C	-2.58794000	0.08974400	-1.11856000

C	-0.78067100	-1.13559200	0.25571300
H	0.67134500	0.60027400	-1.23255600
C	4.59895500	-3.21115300	-0.10861600
C	0.37872100	-0.02089000	2.15514700
O	4.02836900	2.59933200	0.33161400
H	2.16524100	-2.34670400	0.54637100
H	1.86876100	-2.23052800	-1.18018300
H	4.14363100	-1.82928800	-1.68020100
H	4.92159200	-0.83201400	1.06682100
H	5.44292300	-0.24948900	-0.50628700
H	-2.67353700	2.19903300	-0.57584200
H	-1.22151600	1.70472600	-1.39178600
H	5.67093300	-3.23825000	-0.30498700
H	4.45235900	-3.31674200	0.96783900
H	4.14590300	-4.07490300	-0.59624400
H	0.85686500	0.87489700	2.55287600
H	-0.45550100	-0.27126700	2.81125200
H	1.10263100	-0.83632700	2.20668500
H	-2.84574500	0.24403300	-2.17021000
C	-4.56212700	-1.48529300	-1.15453600
H	-5.59875400	-1.62897200	-0.85315000
H	-4.01067400	-2.39240200	-0.91483500
H	-4.55177000	-1.34608800	-2.23552000
C	-4.91191000	0.91857500	-0.56723800
H	-5.93377600	0.61783600	-0.34051200
H	-4.90371500	1.31877600	-1.58127300
H	-4.62958200	1.71295500	0.12153200
C	1.37538000	3.07046600	-0.91805000
H	1.97856300	3.95099800	-0.70218800
H	1.61357500	2.73582100	-1.92922700
H	0.32299500	3.35124100	-0.89021300
H	1.38020500	2.32017900	1.08479300
C	-1.53121000	-1.02952700	-1.07522800
H	-0.81589500	-0.83404300	-1.87884000
H	-1.97902900	-1.99395000	-1.31232600
C	-3.94467900	-0.26615100	-0.45827900
O	-3.67429400	-0.56399600	0.91468200

C	-4.78012300	-0.90748500	1.71642900
H	-5.51275200	-0.09907100	1.77411800
H	-5.27727600	-1.81443100	1.36443200
H	-4.39214600	-1.09290100	2.71540800
H	-0.02646900	-1.91942600	0.18098300
H	-1.48300200	-1.44679400	1.02802200
H	-1.94795600	1.01867000	1.48765700
H	-0.78570200	2.23401500	0.99088700

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Juan Francisco Tamez Fernández

**Candidato para el grado de
Doctor en Ciencias con Orientación en Química Biomédica**

Título de Tesis: ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD, BIOGÉNESIS Y TRANSFORMACIONES NO NATURALES DE CITLALITRIONA Y RIOLOZATRIONA.

Área de estudio: Química Biomédica.

Biografía:

Datos personales:

Nacido en Allende, Nuevo León el 20 de septiembre de 1993, hijo de Armando Tamez Tamez y Elizabeth Fernández Hurtado; hermano de Lilia Lizeth Tamez Fernández y Armando Tamez Fernández.

Educación:

Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina.

Grados obtenidos: Licenciatura de Químico Clínico Biólogo y Maestría en Ciencias con orientación en Química biomédica.

Reconocimientos por Trayectoria Sobresaliente al haber obtenido Mención Honorífica en la Carrera de Químico Clínico Biólogo, por haber obtenido el Nombramiento al Estudiante de Posgrado Distinguido en la Maestría en Ciencias con Orientación en Química Biomédica en el año 2016 y en el Doctorado en Ciencias con Orientación en Química Biomédica en el año 2020.

Participaciones: en 11 congresos nacionales e internacionales y 15 cursos.

Publicaciones: 2 artículos publicados en revistas indexadas en el JCR, 1 enviado y 2 en preparación.

Premios: como el mejor poster en la categoría estudiante en la 60th Annual Meeting of the Phytochemical Society of North America (PNSA), 2021.

Experiencia profesional:

Servicio Social como Auxiliar en Investigación en el Departamento de Química Analítica de la Facultad de Medicina, UANL.

Prácticas Profesionales en el Hospital de Alta Especialidad CHRISTUS MUGUERZA, Monterrey, N. L.